

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2005年9月29日 (29.09.2005)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2005/089917 A1

(51)国際特許分類⁷: B01D 71/44, A61M 1/16, B01D 61/14, 69/08, 69/12, 71/68, D01F 6/76

(21)国際出願番号: PCT/JP2005/004980

(22)国際出願日: 2005年3月18日 (18.03.2005)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2004-083712 2004年3月22日 (22.03.2004) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 東洋紡績株式会社 (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 Osaka (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 馬淵 公洋 (MABUCHI, Kimihiro) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 横田 英之 (YOKOTA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号

東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 久世 勝朗 (KUZE, Katsuaki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 玉村 奴幸 (TAMAMURA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内 Osaka (JP). 大野 仁 (ONO, Makoto) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 門田 典子 (MONDEN, Noriko) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 加藤 典昭 (KATO, Noriaki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 柴野 博史 (SHIBANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内 Osaka (JP). 野瀬 克彦 (NOSE, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内 Osaka (JP).

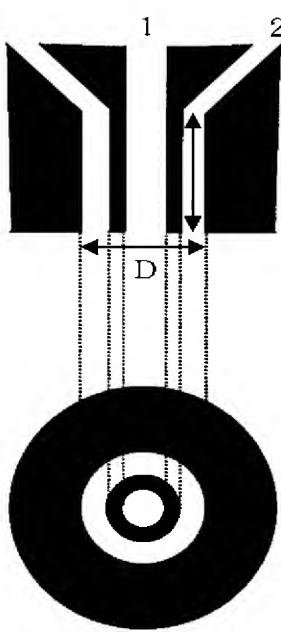
(74)代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

/続葉有

(54)Title: SEPARATION MEMBRANE WITH SELECTIVE PERMEABILITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称: 選択透過性分離膜およびその製造方法



(57)Abstract: A selectively permeable separation membrane for use in blood purification treatments. It is a polysulfone-based selectively permeable separation membrane which has a well balanced separation properties, is highly safe, and has high performance stability and excellent suitability for module assembly.

(57)要約: 本発明は、血液浄化治療に用い得る選択透過性分離膜に関する。さらに詳しくは分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れたポリスルホン系選択透過性分離膜およびその製造方法に関する。



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

選択透過性分離膜およびその製造方法

技術分野

[0001] 本特許出願は日本国特許出願第2004-83712号について優先権を主張するものであり、ここに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

本発明は、血液浄化治療に用い得る選択透過性分離膜に関する。さらに詳しくは分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れたポリスルホン系選択透過性分離膜およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

[0003] 上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアーロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

[0004] 上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性ポリマーを配合し膜することにより、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている(例えば、特許文献1, 2参照)。

特許文献1:特開昭61-232860号公報

特許文献2:特開昭58-114702号公報

[0005] また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている(例えば、特許文献3, 4参照)。

特許文献3:特公平5-54373号公報

特許文献4:特公平6-75667号公報

[0006] 特に、後者のポリビニルピロリドンを用いた方法が安全性や経済性の点より注目されており、該方法により上記した課題は解決される。しかしながら、ポリビニルピロリドンを配合することによる親水性化技術に於いては、透析時にポリビニルピロリドンが溶出し浄化された血液に混入するという課題が発生する。該ポリビニルピロリドンの溶出が多くなると、人体にとって異物であるポリビニルピロリドンの長期透析時の体内蓄積が増え、副作用や合併症等を引き起こす可能性がある。そこで、ポリビニルピロリドンの溶出量については、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該基準においては、ポリビニルピロリドン等の溶出量はUV吸光度で定量されている。該基準を用いて溶出量制御の効果を判定する技術が開示されている(例えば、特許文献5~7参照)。

特許文献5:特許第3314861号公報

特許文献6:特開平6-165926号公報

特許文献7:特開2000-350926号公報

[0007] 上記方法により上記の課題は解決される。しかしながら、ポリビニルピロリドンを配合することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面(内表面と称する)および反対面の膜外面(外表面と称する)に存在するポリビニルピロリドンの含有量により選択透過性分離膜の膜性能が大きく影響されるため、該含有量の最適化が重要なとなる。例えば、内表面のポリビニルピロリドン含有量を高めることにより血液適合性を確保できるが、表面における含有量が高くなりすぎるとポリビニルピロリドンの血液への溶出量が増加する。この溶出するポリビニルピロリドンの蓄積により、長期透析時の副作用や合併症が起るので好ましくない。

[0008] 一方、外表面に存在するポリビニルピロリドンの含有量が高すぎると、透析液に含まれる親水性の高いエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発

熱等の副作用を引き起こすことに繋がる。また、膜を乾燥させた時に外表面に存在するポリビニルピロリドンが介在して中空糸膜同士がくっつき(固着し)、モジュール組み立て性が悪化する等の新たな課題が引き起こされる。

逆に、外表面に存在するポリビニルピロリドン量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましい。しかしながら、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなる。このため、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下するという課題の発生に繋がる。

[0009] 上記した課題を解決するための方策として、選択透過性分離膜の内表面の緻密層に存在するポリビニルピロリドンの含有量を特定範囲とし、かつ内表面の上記緻密層に存在するポリビニルピロリドンの含有量が外表面に存在するポリビニルピロリドンの含有量の少なくとも1.1倍以上にする方法が開示されている(特許文献5参照)。すなわち、この技術は、内表面の緻密層表面に存在するポリビニルピロリドンの含有量を高め血液適合性を改善し、逆に外表面に存在するポリビニルピロリドンの含有量を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着の発生を抑える思想の技術である。この技術により、固着発生の課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する課題も改善される。しかしながら、外表面に存在するポリビニルピロリドンの含有量が低く過ぎるため、前記したもう一つの課題であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がる。

特許文献5:特開平6-165926号公報

[0010] また、選択透過性分離膜の内表面、外表面および膜中間部におけるポリビニルピロリドンの含有量を特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている(例えば、特許文献6参照)。該方法により上記課題の一つは改善される。しかしながら、例えば、プライミング性が低下する課題は解決されない。また、該方法で得られた選択透過性分離膜は、外表面の開孔率が25%以上と高くなるので膜強度が低くなり、血液リーク等の課題に繋がるという問題を有している。

特許文献6:特開2001-38170号公報

[0011] さらに、選択透過性分離膜の内表面におけるポリビニルピロリドンの含有量を特定化することにより、血液適合性とポリビニルピロリドンの血液への溶出量を改善する方法が開示されている(例えば、特許文献7～9参照)。

特許文献7:特開平6-296686号公報

特許文献8:特開平11-309355号公報

特許文献9:特開2000-157852号公報

[0012] 上記文献には、中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量に関して全く言及されていない。このため、前記した外表面のポリビニルピロリドンの含有量による課題の全てを改善できてはいない。

[0013] 上記した課題の内、エンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用する方法が開示されている(例えば、特許文献10参照)。すなわち、該方法は、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対するポリビニルピロリドンの比率を5～25%にすることに関する。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい。しかしながら、この特性を付与するには、膜の外表面に存在するポリビニルピロリドンを洗浄によって除去する必要があり、この洗浄に多大の処理時間を要するため経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄を、それぞれ1時間ずつ掛け行っている。

特許文献10:特開2000-254222号公報

[0014] また、外表面に存在するポリビニルピロリドン量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましい。しかしながら、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなる。そのため、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下する課題の発生に繋がる。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている(例えば、特許文献11、12参照)。しかし、該方法によると、親水性

化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響を及ぼす等の課題に繋がる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜をモジュールに固定する際に、接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

特許文献11:特開2001-190934号公報

特許文献12:特許第3193262号公報

[0015] 一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した膜が開示されている(例えば、特許文献13参照)。

特許文献13:特開2000-140589号公報

[0016] 内表面のポリビニルピロドン含有量は、選択透過性分離膜による分離の選択性に関しても大きな影響を与える。例えば、慢性腎不全患者の血液処理法に関しては、有効蛋白質であるアルブミンの漏れを最小限に抑えつつ、その他の低分子蛋白を積極的に除去する必要がある。分離膜の選択性に関しては、例えば、アルブミンの透過率が0.5~0.0001%であるポリスルホン系選択分離膜が開示されている(特許文献15参照)。確かに、該特許文献の方法は、アルブミンの透過率が極めて低いレベルに抑えられている点では優れている。しかしながら、該方法で得られる選択透過性分離膜は、例えば α 1-マイクログロブリンの除去率が低いという課題がある。近年、長期透析患者の増加に伴う透析合併症が注目されており、尿素、尿酸、クレアチニンなどの低分子量物質だけでなく、分子量5000ダルトン前後の中分子量領域から分子量1万ダルトン以上の低分子量蛋白まで除去対象が広がっている。従って、血中に存在する α 1-マイクログロブリンに代表される分子量の尿毒症物質を効率よく除去できることが求められるが、特許文献15の方法によると蛋白質分離の選択性が劣るので、この要求には応えることが出来ない。

一方、卵白アルブミンの篩い係数が0.2以上のポリスルホン系選択分離膜が開示されている(特許文献16参照)。該文献で得られる選択透過性分離膜は尿毒症物質を効率よく除去できる点では有効である。しかしながら、有効蛋白質の除去率も高くなりすぎるという課題を有している。従って、アルブミンと α 1-マイクログロブリン両者の除去バランスの取れた選択透過性分離膜の開発が強く望まれている。

特許文献15:特開平11-309356号公報

特許文献16:特開平7-289863号公報

[0017] また、中空糸膜束の乾燥を、マイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が20～70質量%になる時点でマイクロ波の照射出力を低下させる方法が提案されている(特許文献17、18、19参照)。これらの文献においては、最初30kW、次いで21kW程度の出力で乾燥することが具体的には示されているものの、減圧下でマイクロ波を照射するという手法については認識されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが、マイクロ波に減圧という手段を併用するという手法は示されていない。また、該文献では、中空糸膜束の中心部と外周部における乾燥の均一性に関しては配慮がなされているが、中空糸膜束の長さ方向についての乾燥の均一性に関しては何ら配慮がなされていない。

特許文献17:特開2003-175320号公報

特許文献18:特開2003-175321号公報

特許文献19:特開2003-175322号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0018] 本発明者等はポリビニルピロリドンの溶出挙動について、詳細な検討を行った結果、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で抽出された抽出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。ここで、過酸化水素が存在すると、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進し、選択透過性分離膜を保存中にポリビニルピロリドンの溶出量が増加するという保存安定性が悪化することを見出した。

[0019] 上記した特許文献5～7に開示された方法は、いずれも選択透過性分離膜の特定部位について評価したものである。例えば、モジュール組み立て等において中空糸膜を乾燥する等の処理を行うと乾燥条件の変動等の影響により上記の溶出量が大きく変動するため、特定部位のみの評価では高度な安全性の要求に応えられないことが判明した。特に、過酸化水素は選択透過性分離膜の特定部位に存在しても、その個所より選択透過性分離膜素材の劣化反応が開始され選択透過性分離膜の全体に

伝播していくため、モジュールと用いられる選択透過性分離膜の長さ方向の含有量が全領域に渡り、過酸化水素を一定量以下に維持すべきであることを、本発明者らは明らかにした。

[0020] 従って、本発明は、分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用として好適な選択透過性分離膜を提供することを課題とする。また、本発明は、上記特性の選択透過性分離膜を、経済的に、かつ安定して製造する方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0021] 本発明者らは、上記課題を解決するため、銳意研究した結果、遂に本発明を完成するに到った。即ち本発明は、選択透過性分離膜であつて、

- (a) 該選択透過性分離膜は、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンを含んでなり、
- (b) 該選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37°Cの牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、
 - (i) 15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ
 - (ii) 2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満である、

ことを特徴とする選択透過性分離膜に関する。

また、本発明は、製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを経て凝固浴で凝固させるに際し、

製膜溶液はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤を含んで成り、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は10～18質量%であり、

、

内部液はアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、

該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60°C低くし、かつその液温が0～40°Cである条件で吐出する、

ことを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法に関する。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]本発明において用い得るチューブインオリフィスノズルの模式図である。

[図2]中空糸膜の内外表面におけるPVP含有量比とアルブミン篩い係数との関係を示す図である。

[図3]中空糸膜の内外表面におけるPVP含有量比とアルブミン篩い係数の経時変化との関係を示す図である。

[図4]中空糸膜の内外表面におけるPVP含有量比と $\alpha 1$ マイクログロブリンクリアランスとの関係を示す図である。

[図5]中空糸膜の内外表面におけるPVP含有量比と $\alpha 1$ マイクログロブリン吸着量との関係を示す図である。

[図6]中空糸膜の内表面におけるPVP含有量と $\alpha 1$ MG吸着量との関係を示す図である。

符号の説明

[0023] 1:内液吐出孔

2:製膜原液吐出孔

L:ランド長

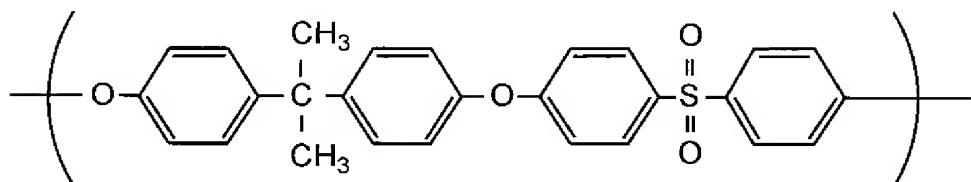
D:ノズル外径

発明を実施するための最良の形態

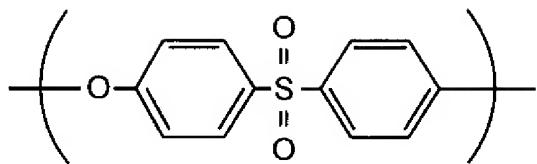
[0024] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の選択性分離膜は、ポリビニルピロリドンを含有するポリスルホン系樹脂からなる。本発明におけるポリスルホン系樹脂とはスルホン結合を有する樹脂の総称であり、特に限定されないが、例えば、

[化1]



[化2]



で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂が、ポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

[0025] 本発明に用いられるポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、例えばBASF社より「ルビテック」、ISP社より「プラスドン」、第一工業製薬社より「ピツツコール」の商品名で市販されており、それぞれ各種の分子量の製品がある。一般には、親水性の付与効率の観点では低分子量のもの、一方、溶出量を低くする観点では高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜の要求特性に応じて適宜選択される。また、単一の分子量のものを用いてもよいし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いてもよい。また、市販の製品を精製し、例えば分子量分布をシャープにしたもの用いてもよい。ポリビニルピロリドンの分子量としては、質量平均分子量10,000～1,500,000のものを用いることができる。具体的には、例えばBASF社より市販されている分子量9,000のもの(K17)、以下同様に45,000(K30)、450,000(K60)、900,000(K80)、1,200,000(K90)を用いるのが好まし。これらは、目的とする用途、特性、構造を得るために、それぞれ単独で用いてよく、適宜2種以上を組み合わせて用いてもよい。本願発明においては、K90を単独で用いるのが最も好ましい。

[0026] 本発明の選択透過性分離膜は、ポリビニルピロリドンとして過酸化水素含有量が300ppm以下のものを用いて製造することが好ましい。250ppm以下がより好ましく、200ppm以下がさらに好ましく、150ppm以下がよりさらに好ましい。原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素含有量を300ppm以下にすると、選択透過性分離膜中の過酸化水素溶出量を5ppm以下に安定させることができると、選択透過性分離膜の品質安定化を達成できるので好ましい。

[0027] 上記した原料として用いるポリビニルピロリドン中に含有される過酸化水素は、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の過程で発生すると推定される。従って、過酸化水素含有量を300ppm以下とするには、ポリビニルピロリドンの製造工程でポリビニルピロリ

ドンの酸化劣化を抑える方策をとることが有効である。

また、ポリビニルピロリドンの搬送や保存時の劣化を抑える手段を採用することも有効であり推奨される。例えば、アルミ箔ラミネート袋を用いて、遮光し、かつ窒素ガス等の不活性ガスで封入するとか、脱酸素剤を併せて封入し保存することが好ましい実施態様である。また、該包装体を開封し小分けする場合の計量や仕込みは不活性ガス置換をして行い、かつその保存についても上記の対策を行うのが好ましい。

また、中空糸膜の製造工程において、原料供給系での供給タンク等を不活性ガス置換する等の手段を採用することも、好ましい実施態様として推奨される。また、再結晶法や抽出法で過酸化水素量を低下させる方法をとることも排除されない。また、ポリビニルピロリドンを溶媒に溶解する場合は、70°C以下の温度で溶解するのが好ましい。該溶解を不活性ガス置換した状態で行うのも、好ましい実施態様である。

[0028] このように、本発明においては、上記のポリビニルピロリドンのみを使用することが好ましいが、例えば特許文献6に記載されているようなポリグリコール等の他の親水性高分子を、本発明の目的の範囲内で併用しても構わない。

[0029] 本発明の選択透過性分離膜の製造方法は何ら限定されるものではないが、例えば、特開2000-300663号公報に知られるような中空糸膜タイプのものを製造する方法が好ましい。例えば、該特許文献に開示されているように以下の方法が例示できる：ポリエーテルスルホン(4800P、住友化学社製)16質量部とポリビニルピロリドン(K-90、BASF社製)5質量部、ジメチルアセトアミド74質量部、水5質量部を混合溶解し、脱泡したものを製膜溶液として、50%ジメチルアセトアミド水溶液を芯液として使用し、これを2重管オリフィスの外側、内側より同時に吐出し、50cmの空走部を経て、75°Cの、水の凝固浴中に導き中空糸膜を形成し、水洗後に巻き取り、10000本束ねたところで筒状ポリプロピレン製フィルムに装填して27cmの長さにカットし、ウェットの中空糸膜を製造し、得られたウェットの中空糸膜を60°Cのエアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から20時間通風することによって乾燥する。

[0030] 上記のごとく、本発明の選択透過性分離膜は、その構成成分である上記のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとを溶媒に溶解した製膜溶液を用いた湿式製膜法で製造できる。そのような溶媒としては、両成分を溶解することのできるジメチルホ

ルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系やジメチルスルホキサイド等のスルホキサイド系の極性溶媒が好ましく用いられる。また、10質量%以下であれば水やアルコール等のポリスルホン系高分子に対する非溶媒を併用してもよい。このことによりポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの相分離を制御できる。

[0031] 本発明の選択透過性分離膜は、上記組成よりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37°Cの牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満であることが好ましい(要件1)。15分後のアルブミンの篩い係数[A]は0.01以上0.09以下がより好ましく、0.01以上0.08以下がさらに好ましい。一方、2時間後のアルブミンの篩い係数[B]は0.005以上0.035以下がより好ましく、0.005以上0.03以下がさらに好ましい。15分後および2時間後のアルブミンの篩い係数がそれぞれ大きすぎる場合は、有用蛋白質であるアルブミンの透過率が高くなり、患者に対する負担が大きくなる可能性がある。一方、15分後および2時間後のアルブミンの篩い係数がそれぞれ小さすぎる場合は、アルブミンの透過率が低い点では好ましいが、 α 1マイクログロブリン等の尿毒症物質を効率よく除去できない可能性がある。

[0032] アルブミンは生体にとって有用なタンパク質であり、臨床においては、血液透析治療1回(除水量3L)あたりのアルブミン漏出量は3g以下が適当と考えられている。アルブミン漏出量が多すぎると、食事摂取量の少ない患者では低アルブミン血症などの障害を引き起こす可能性がある。したがって、血液透析1回あたりのアルブミン漏出量は2.5g以下がより好ましく、2.0g以下がさらに好ましく、1.5g以下がよりさらに好ましい。逆に、生体内にはアルブミンに結合する毒素の存在も知られており、アルブミン漏出量が少なすぎても、種々の障害を引き起こすことがある。したがって、透析治療1回あたりのアルブミン漏出量は0.05g以上が好ましく、0.1g以上がより好ましく、0.15g以上がさらに好ましい。

[0033] また、本発明においては、2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が15分後のアルブ

ミンの篩い係数[A]より小さいことが、より好ましい実施態様である(要件2)。該要件を満たすことにより本発明の効果が顕著に発現され得る。さらに、15分後のアルブミンの篩い係数[A]と2時間後のアルブミンの篩い係数[B]の関係が、 $[B]/[A] = 0.1 \sim 0.4$ を満足することが、さらに好ましい実施態様である(要件3)。 $[B]/[A] = 0.15 \sim 0.38$ を満足することが、がより好ましい。 $[B]/[A]$ が大きすぎる場合は、有用タンパク質であるアルブミンの透過率が高くなり、患者に対する負担が大きくなることがある。一方、 $[B]/[A]$ が小さすぎる場合は、 $\alpha 1$ マイクログロブリン等の尿毒症物質を効率よく除去できなくなる可能性がある。

[0034] 本発明においては、 $\alpha 1$ マイクログロブリン(分子量33,000)のクリアランスが15ml/min(1.0m²)以上であることが、好ましい実施態様である(要件4)。 $\alpha 1$ マイクログロブリンのクリアランスが小さすぎると、分子量30,000程度の物質の除去量が少ないといため、透析合併症の予防効果や痒み・痛みといった臨床症状の改善効果を得られないことがある。したがって、 $\alpha 1$ マイクログロブリンのクリアランスは18ml/min(1.0m²)以上がより好ましく、21ml/min(1.0m²)以上がさらに好ましく、24ml/min(1.0m²)以上がよりさらに好ましく、27ml/min(1.0m²)以上が特に好ましい。また、 $\alpha 1$ マイクログロブリンの除去性を高める意味でクリアランスは大きい方が好ましいが、クリアランスを大きくしすぎると有用タンパクであるアルブミンの漏出量を抑えることが難しくなる。従って、 $\alpha 1$ マイクログロブリンのクリアランスは100ml/min(1.0m²)以下が好ましく、80ml/min(1.0m²)以下がより好ましく、60ml/min(1.0m²)以下がさらに好ましい。

[0035] 慢性腎不全患者の血液処理において、有用なタンパク質であるアルブミンの漏れを最小限に抑えることが重要であるが、これを抑えると、一方で $\alpha 1$ マイクログロブリンなどの除去率が非常に低下してくる。その適正なバランスを持たせるために、選択透過性分離膜の性能について検討した結果、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6~7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37°Cの牛血液を200ml/min、ろ過流量20ml/minで流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.

0.4未満の範囲に収まるような特徴を有する選択透過性分離膜とすることが最適な条件であることを見出した。このような最適な条件を備えた分離膜を製造するためには、各種の材料、その仕様、製造プロセス、乾燥条件などを制御することが重要であるが、この分離膜の構造的な特徴とアルブミンの篩い係数との関係を解析するのも一つの手法である。

[0036] 本発明の分離膜の有する特性の最も典型的な特徴の一つである、中空糸膜の内表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量[C]と外表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量[D]の関係としての[D]/[C]と、15分後のアルブミン篩い係数[A]と2時間後のアルブミン篩い係数[B]との関係を表わしたもののが図2である。これによると、[D]/[C]が1.1以上になると、アルブミン篩い係数[A]に関しては、実施例1～3においては、所定の0.01以上0.1以下と、0.005以上0.04未満の範囲に適正に収まり、アルブミンと α_1 マイクログロブリンとのバランスの取れた、安定した分離膜が得られる。もちろん、ポリビニルピロリドンの分子量、分離膜中の含有量などが、そのアルブミン篩い係数に影響するものと考えられるが、本件実施例において検証した範囲では、[D]/[C]が1.1以上であることが、アルブミン篩い係数が所定の範囲に収まるという点で、大きな影響を与える要因の一つであることが容易に理解できる。

[0037] 同様に、アルブミン篩い係数の比である[B]/[A]とポリビニルピロリドン含有量比である[D]/[C]の関係を調べると(図3参照)、実施例1～3において[D]/[C]が1.1以上の場合に[B]/[A]が0.1～0.4の範囲に適正に収まるが、比較例1～6において分布が大きく外れる。

[0038] この[D]/[C]と、 α_1 マイクログロブリンクリアランスとの関係を、定量的に解析したのが、図4である。やはり、[D]/[C]=1.1を起点にして、その分布が本件実施例1～3では、 α_1 マイクログロブリンのクリアランスが15ml/min(1.0m²)という安定した領域に集中する傾向にある。一方、比較例1～6においては、 α_1 マイクログロブリンクリアランスの分散状態が大きく、これは品質の不安定な分離膜が得られていることを示唆する。これらの図2～4より、本発明の実施例1～3を総合的に判断すれば、本発明においてそれぞれ特定されるアルブミン篩い係数の範囲、 α_1 マイクログロブリ

ンの量、ポリビニルピロリドンの含有量は、臨界的な技術的意味を有することが容易に理解できる。

[0039] さらに、図5は、 $[D]/[C]$ と、 $\alpha 1$ マイクログロブリン吸着量との関係を定量的に解析したものである。 $\alpha 1$ マイクログロブリン吸着に関しては、 $[D]/[C]$ だけでなく、膜の細孔径や血液接触面の構造、たとえばミクロな凹凸など、さらに表面の親水性度が、その吸着量に影響するため、一概には言えない。しかしながら、やはり $[D]/[C]$ が1. 1以上であることが、 $\alpha 1$ マイクログロブリンが所定の範囲に収まるという点で、大きな影響を与える要因の一つであることが容易に理解できる。

[0040] 本発明によれば、選択透過性分離膜の血液接触側表面(内表面)最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は20～40質量%であることが、分離膜の性能の点から好適である。分離膜の性能には、ポリスルホン系高分子のグレード、ポリビニルピロリドンのグレード、ポリビニルピロリドンのトータル配合量、外表面における含有量、選択透過性分離膜の製造方法など多くの技術的要因が関与するが、血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が、本発明の分離膜の性能に大きく関与する。

本発明の選択透過性分離膜は、 $\alpha 1$ マイクログロブリン(MG)吸着量が2. 0～20mg/m²であることが好ましい。図6に、内表面最表層におけるポリビニルピロリドン(PVP)の含有量(質量%)と、 $\alpha 1$ マイクログロブリン吸着量との関係を示す。図から明らかのように、選択透過性分離膜の性能を表わす要因の1つとして、血液接触側表面最表層におけるPVPの含有量を20～40質量%と特定することが重要である。図は、選択透過性分離膜に要求される性能の1つである $\alpha 1$ MG吸着量が選択透過性分離膜の物質または構造を特定するPVPの含有量と密接な関係にあることも定量的に明らかにしている。

[0041] 本発明において、選択透過性分離膜に上記した蛋白質分離の選択性バランスを付与する方法は限定されないが、本発明における血液浄化用中空糸膜は、内表面にスキン層を有し、外表面に向かって孔径が拡大する所謂非対称構造を有することが好ましい。さらに、スキン層の厚みは0. 1～1. 2μmであることが好ましい(要件6)。実質の分離活性層であるスキン層の厚みは、薄い方が溶質の移動抵抗が小さくな

るため好ましく、1. 1 μ m以下がより好ましく、1. 0 μ m以下がさらに好ましい。しかし、スキン層の厚みが薄すぎると、潜在的な細孔構造の欠陥が顕在化しやすくなり、有用タンパクであるアルブミンの漏出を抑えることができなくなるとか、耐圧性を確保するのが難しくなるなどの問題が発生することがある。したがって、スキン層厚みは0. 2 μ m以上がより好ましく、0. 3 μ m以上がよさらに好ましく、0. 4 μ m以上が特に好ましい。

[0042] また、前記の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液がアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60°C低くし、かつその液温が0～40°Cである条件で吐出することも好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドン比率としては12. 0～17. 5質量%がより好ましく、13. 0～17. 5質量%がさらに好ましい。内部液のアミド系溶剤量は32～58質量%がより好ましく、34～56質量%がさらに好ましく、35～54質量%がよりさらに好ましい。内部液の液温を製膜溶液の液温の差は30～55°Cがより好ましく、35～50°Cがさらに好ましい。内部液の液温は0～35°Cがより好ましく、5～30°Cがさらに好ましく、10～30°Cがよりさらに好ましい。これらの条件を選ぶことにより選択透過性分離膜のスキン層厚み、内表面のポリビニルピロリドン含有量、平均孔径や孔径分布等の内表面特性が最適化され蛋白質の選択性が向上し、本発明の選択透過性分離膜が具備すべき特性を付与できる。

[0043] また、内部液の温度を前記範囲に設定することにより、内部液をノズルより吐出した際、溶け込んでいた溶存気体が気泡となって発生するのを抑制できる。すなわち、内部液中の溶存気体の気泡化を抑制することにより、ノズル直下での糸切れや、ノブの発生を抑えるという副次効果も有する。

[0044] 内部液の液温と製膜溶液の液温に温度差を付与する方法も限定されないが、チューブインオリフィス型ノズルとして内部液タンクからノズルまでの配管およびノズルプロック内に熱交換器が設けられ製膜溶液の温度とは別個に液温調整ができる内部液熱媒循環型ブロックを用いるのが好ましい実施態様である。

[0045] また、蛋白質の選択性のバランスを選択透過性分離膜へ付与するためには、ポリビ

ニルピロリドンが実質的に非架橋であることが好ましい(要件8)。本発明においては、選択透過性分離膜中に存在するポリビニルピロリドンの血液通過による膨潤効果により、蛋白質の選択性のバランスが付与され得る。すなわち、治療開始時は蛋白質の透過性を高くするが、透析の過程で血液の通過に伴って選択透過性分離膜中のポリビニルピロリドンの膨潤が進行し、アルブミンの透過性を低減させることによって、蛋白質分離の選択性を向上させる作用を利用している。ポリビニルピロリドンが架橋されると、ポリビニルピロリドンの分子運動性や血液による膨潤性が低下するので、該作用機能が低下し、蛋白質分離の選択性が低下することがある。

[0046] 本発明において、不溶分の含有率は、選択透過性分離膜中に存在する全ポリビニルピロリドンに対して30質量%以下が好ましい。25質量%以下がより好ましく、20質量%以下がさらに好ましく、15質量%以下がよりさらに好ましく、10質量%以下が特に好ましく、5質量%未満が最も好ましい。該不溶分の含有率はポリビニルピロリドンの架橋度の尺度であり、不溶分の含有率が多いことは、選択透過性分離膜中に存在するポリビニルピロリドンの架橋が進行していることを意味する。不溶分の含有率が多すぎる場合は、上記の作用機能が低下するため、蛋白質の選択性の低下や、選択透過性分離膜の血液適合性の低下を生じさせ得る。ただし、本発明の選択透過性分離膜は、乾燥後の含水率を1ー10質量%に保つのが好ましいため、照射滅菌時にわずかに存在する水分の影響によってある程度の架橋反応が起り得る。また、極わずかに架橋(不溶化)させることにより、血液通液時の残血等に悪影響を及ぼさず、かつ溶出物量を減ずるという副次的な効果を発現することができる。したがって、不溶分の含有率は0.1質量%以上が好ましく、0.2質量%以上がより好ましく、0.3質量%以上がさらに好ましく、0.5質量%以上がよりさらに好ましい。

[0047] 上記の不溶分の含有率は、簡易的には、選択透過性分離膜をジメチルホルムアミドに浸漬し溶解させて得られる溶液中の不溶分から得ることができる。溶液は、選択透過性分離膜10gを100mlのジメチルホルムアミドに溶解することにより得られる。溶液を目視で観察して不溶分が見えない場合は、非架橋と判定し得る。

[0048] 本発明においては、選択透過性分離膜の膜厚が25ー45 μ mであることが好ましい(要件7)。膜厚が薄すぎると、耐圧性が低下することがある。また、選択透過性分離

膜の腰が弱くなりモジュールの組み立て性が低下することもある。したがって、膜厚は $26\text{ }\mu\text{m}$ 以上がより好ましく、 $27\text{ }\mu\text{m}$ 以上がさらに好ましい。一方、膜厚が厚すぎると、 $\alpha 1$ マイクログロブリンのクリアランスの低下やポリビニルピロリドンの溶出量の増大が生じ得る。また、膜厚の増大に伴いモジュールを大きくする必要が生じるなど、例えば、中空糸膜の場合、モジュールがコンパクトであるというメリットを損なうおそれがある。したがって、膜厚は $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下がより好ましく、 $35\text{ }\mu\text{m}$ 以下がさらに好ましく、 $33\text{ }\mu\text{m}$ 以下がよりさらに好ましい。

[0049] 本発明においては、選択透過性分離膜の血液接触側表面(内表面)の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が20～40質量%であることが好ましい(要件9)。ポリビニルピロリドンの含有量が低すぎると、中空糸膜内表面の親水性が低く血液適合性が悪化し中空糸膜表面で血液の凝固が発生しやすくなり、凝固した血栓による中空糸膜の閉塞が発生し中空糸膜の分離性能が低下したり、血液透析に使用した後の残血が増えたりすることがある。中空糸膜内表面の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は、21質量%以上がより好ましく、22質量%以上がさらに好ましく、23質量%以上がよりさらに好ましい。一方、ポリビニルピロリドンの含有量が高すぎると、血液中に溶出するポリビニルピロリドン量が増大し、該溶出したポリビニルピロリドンによって長期透析において副作用や合併症が起こる可能性がある。中空糸膜内表面の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は38質量%以下がより好ましく、36質量%以下がさら好ましい。

[0050] また、血液適合性は血漿タンパクの吸着量によっても影響を受ける。すなわち、親水性の蛋白質である血漿タンパクが、選択透過性分離膜の血液接触側表面に吸着することにより、表面の親水性が増し血液適合性が向上する。本発明の別の実施態様においては、臨床症状(痒み・痛み)の改善効果および選択透過性分離膜の血液適合性の指標として、血漿タンパク中の $\alpha 1$ マイクログロブリン(分子量33,000)の吸着量が $2.0\text{--}20\text{mg/m}^2$ であることが好ましい(要件5)。 $\alpha 1$ マイクログロブリンは、血液(血漿)中で免疫グロブリン(分子量10万以上)と結合しやすい性質を有する。免疫グロブリンに結合した $\alpha 1$ マイクログロブリンは選択透過性分離膜の細孔よりも大きくなるため、筛い効果だけでは十分に除去しきれない問題がある。そのため、臨床

症状の改善効果を高める目的で、選択透過性分離膜への吸着という作用により除去量を高める。 α 1マイクログロブリンの吸着量が少なすぎると、血液適合性が低下し又は臨床症状の改善効果が不足することがある。したがって、該吸着量は $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 以上がより好ましく、 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ で以上がさらに好ましく、 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ がよりさらに好ましい。逆に、該吸着量が多すぎると、有効細孔径の減少につながり、ひいては中分子量物質—低分子量タンパクの除去性が低下する可能性がある。したがって、該吸着量は $19\text{mg}/\text{m}^2$ 以下がより好ましく、 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 以下がさらに好ましく、 $17\text{mg}/\text{m}^2$ がよりさらに好ましい。

[0051] α 1マイクログロブリンの吸着量を上記範囲にするためには、前述した内表面の最表層ポリビニルピロリドンの含有量を最適化することが大きく寄与し得る。その他、該吸着量は、内表面の表層の形態によっても影響を受ける。吸着量を上記範囲にする方法は限定されないが、例えば、前述および後述の製造条件を組み合わせることにより行うことができる。特に、内部液の液温は、該吸着量へ大きな影響を及ぼし得る。従って、前述した内部液の液温を製膜溶液の液温より $30\text{--}60^\circ\text{C}$ 低くし、かつその液温が $0\text{--}40^\circ\text{C}$ である条件で吐出することが重要である。このことにより、内表面の最表層面ポリビニルピロリドンの含有量が最適化される。さらに、上記条件において製膜時のドラフト比を高めることで、内表面の表層に中空糸膜の長手方向に連続した筋状のミクロの凹凸が形成される。このミクロの凹凸により、内表面の表面積が増大し吸着量が最適化される。

加えて、 α 1マイクログロブリンの吸着量は、中空糸膜の内表面のポリビニルピロリドンの配向度の影響を受ける。配向度が高い方が、吸着量が増大する。従って、図1に示すように、製膜時のチューブインオリフィスノズル内の製膜溶液の剪断応力を $1 \times 10^4\text{--}1 \times 10^8\text{s}^{-1}$ の範囲にすることが好ましい実施態様である。剪断応力が小さすぎる場合には、中空糸膜内表面のポリビニルピロリドンの配向度が小さくなるため、 α 1マイクログロブリンの吸着量が減少する可能性がある。したがって、ノズル内での剪断応力は $5 \times 10^4\text{s}^{-1}$ 以上がより好ましく、 $1 \times 10^5\text{s}^{-1}$ 以上が更に好ましく、 $5 \times 10^5\text{s}^{-1}$ 以上がより更に好ましい。また、剪断応力が大きすぎる場合には、中空糸膜の内表面のポリビニルピロリドンの結晶化が進行し、溶質の透過性が低下する可能性がある。した

がって、剪断応力は $5 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ 以下がより好ましく、 $1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ 以下がさらに好ましく、 $5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ 以下がよりさらに好ましい。

また、同様に、製膜原液が剪断応力を受ける時間も重要である。剪断応力時間は $1 \times 10^{-5} \sim 0.1 \text{ sec}$ が好ましい。より好ましくは $5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-2} \text{ sec}$ 、さらに好ましくは $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-2} \text{ sec}$ である。これらの条件を達成するための具体的なノズル形状としては、製膜原液吐出孔の最大外径が $100 \sim 700 \mu \text{m}$ 、ランド長が $0.1 \sim 5 \text{ mm}$ であることが好ましい。最大外径は $150 \sim 600 \mu \text{m}$ がより好ましく、 $180 \sim 550 \mu \text{m}$ がさらに好ましく、 $200 \sim 500 \mu \text{m}$ がよりさらに好ましい。このようなノズルを用いることにより、ノズル内で剪断を受けた製膜原液が、ノズルより吐出後、適度に配向し、かつ血液接触表面にミクロな凹凸を形成することが可能となる。

[0052] また、 $\alpha 1$ マイクログロブリンの吸着量は、中空糸膜の血液接触側表面の荷電状態の影響も受ける。本発明においては、中空糸膜の製造に用いる水としてRO水を用いることが効果的である。例えば、中空糸膜の洗浄工程において、RO水を使用することで、膜に付着している帶電性物質を効率よく除去することができる。当然のことながら、RO水にはイオン性物質は含有されていないので、イオンが膜に吸着することもない。使用するRO水は、比抵抗が $0.3 \sim 2 \text{ M}\Omega\text{cm}$ のものが好ましく、さらには $0.4 \sim 1.9 \text{ M}\Omega\text{cm}$ のものが好ましい。

[0053] 前記 $\alpha 1$ マイクログロブリンの吸着量は、血液適合性の向上のみでなく $\alpha 1$ マイクログロブリンの除去に対しても寄与し、透析合併症の予防や痒み・痛みといった臨床症状の改善にも好結果を与えるものと思われる。

[0054] 本発明においては、選択透過性分離膜の血液接触側表面の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの含有量が $5 \sim 20$ 質量%であることが好ましい(要件10)。 $7 \sim 18$ 質量%がより好ましい。上記のごとく選択透過性分離膜における血液接触側表面の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は、血液適合性の観点からは高い方が好ましい。しかし、該含有量が増加すると血液へのポリビニルピロリドンの溶出量が増大するという二律背反の現象となる。したがって、中空糸膜内表面近傍のポリビニルピロリドンの含有量は、 19 質量%以下がより好ましく、 18 質量%以下がさらに好ましい。また、内表面近傍のポリビニルピロリドンの含有量が低すぎると、最表層へのポ

リビニルピロリドンの供給が行われないため、溶質除去性能や血液適合性の経時安定性が低下する可能性がある。したがって、内表面近傍のポリビニルピロリドンの含有量は、6質量%以上がより好ましく、7質量%以上がさらに好ましい。

該条件を満足させることにより上記の二律背反の現象が打破され、上記現象の最適化を従来技術で到達できなかった高度なレベルで達成し得る。すなわち、血液適合性を支配する選択透過性分離膜の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量を、血液適合性が発現できる最低のレベルに設定することは重要である。ただし、該最表層の含有量では、初期の血液適合性は満足できるが、長期透析をすると該最表層に存在するポリビニルピロリドンが少しずつであるが血液に溶出していき、透析の経過とともに段々と血液適合性が低下していくという課題が発生する。本発明の一つの実施態様では、該課題を、表面近傍層に存在するポリビニルピロリドンの最表層への移動により補給することで解決した。従って、血液接触側表面の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの含有量が低すぎる場合は、血液適合性の持続性の低下を抑えることが不十分となる可能性がある。一方、含有量が高すぎる場合は、血液に溶出するポリビニルピロリドンの量が増大し長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。

[0055] 本発明のある実施態様においては、選択透過性分離膜における血液非接触側の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が25～50質量%であり、かつ(血液非接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量:[D])/(血液接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量:[C])が1.1倍以上であることが好ましい(要件11)。血液非接触側の表面(外表面)の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が低すぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため、血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。また、乾燥膜の場合、プライミング性が悪化することがある。したがって、外表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は27質量%以上がより好ましく、29質量%以上がさらに好ましく、31質量%以上がよりさらに好ましい。逆に、外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥さ

せた時に該表面に存在するポリビニルピロリドンが介在し、中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量は43質量%以下がより好ましく、41質量%以下がさらに好ましく、39質量%以下がよりさらに好ましい。

[0056] また、血液非接触側の表面(外表面)の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は、血液接触側の表面(内表面)の最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量の1.1倍以上であることが好ましい。ポリビニルピロリドンの含有量は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、ポリビニルピロリドンの含有量が高くなるに従い、中空糸膜の収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が外表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロな皺が発生したり、中空糸膜が破断することがある。内表面側に皺が入ると、例えば、分離膜を血液透析に使用する場合、血液を流したときに血中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題に繋がる可能性がある。このような理由から、外表面側のポリビニルピロリドンの含有量を高くするのが好ましい。さらに、本発明の中空糸膜は、内表面に緻密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を好ましく有する。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が、空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。このような特性などの影響も加味すると、外表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は、内表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量の1.1倍以上であることが好ましい。より好ましくは、1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量は高い方が好ましいが、高すぎるとポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキシンの逆流入、ポリビニルピロリドン溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

[0057] 血液接触側表面最表層と血液接触側表面近傍層に関して、詳細にその二層の違

いをみると、親水性高分子の濃度差による二層構造が存在する。選択透過性分離膜は一般に、血液接触側表面のスキン層(緻密層)から反対側表面に向かうに従い、孔径が拡大する傾向にあるから、最表層部分と表面近傍部分で密度差のある二層構造となることもある。この各層の厚み及びその境界線は、選択透過性分離膜の製造条件により任意に変わるものであり、また、その層の構造は性能にも多少なりとも影響する。そうすると、溶媒交換による中空糸膜の製造工程から推測しても、最表層と表面近傍層がほとんど同時に、しかも両層が隣接して製造されている事情からすれば、一応二層が形成されることは認識できても、境界は鮮明に線引きできるようなものではない。二層にまたがる親水性高分子の含有量の分布曲線を見るなら、連続線で繋がるような場合が多く、ポリビニルピロリドンにおいて親水性高分子の含有量の分布曲線に断層ができるために、材料挙動の違う不連続な2つの層ができると仮定することは技術的に無理があろう。ポリビニルピロリドンの含有量を最表層で20～40質量%、表面近傍層のそれを5～20質量%ということが最適範囲として一応規定している。しかし、ポリビニルピロリドンが表面近傍層から最表層へと拡散移動するという機構からすれば、例えば、最表層が40質量%で表面近傍層が5質量%というような設計では機能上十分に作用しないこともありうる。要するに、二層に存在する単純なポリビニルピロリドンの含有量の較差に着目して設計することも重要である。表面近傍層におけるポリビニルピロリドン含有量に対する最表層におけるポリビニルピロリドン含有量の比が1.1以上となるように、例えば、二層のポリビニルピロリドン含有量の較差を1～35質量%程度、最適には5～25質量%程度に設計することにより、表面近傍層から最表層へのポリビニルピロリドンの拡散移動が円滑に行われ得る。例えば、最表層を32質量%とすると、表面近傍層は、7～27質量%程度の範囲にあることになり、これは1.1～10倍という程度の要件を満たすことになる。

[0058] なお、選択透過性分離膜の最表層における上記ポリビニルピロリドンの含有量は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、選択透過性分離膜の最表層部分(表層からの深さ数Å～数十Å)における含有量の絶対値を求めたものである。通常は、ESCA法では、表面より深さが10nm(100Å)程度までのポリビニルピロリドン含有量を測定可能である。

また、表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの含有量は、表面赤外分光法(ATR法)によって測定したものである。ATR法(表面近傍層)では、表面より深さ1000～1500nm(1～1.5μm)程度までのポリビニルピロリドン含有量を測定可能である。

[0059] 血液接触側表面および反対側表面におけるポリビニルピロリドンの含有量は、ポリビニルピロリドンの分子量にも関係することがある。例えば、分子量120万程度という高い分子量のポリビニルピロリドンを使用した場合より、分子量45万程度の低い分子量のポリビニルピロリドンを使用すると、凝固において、ポリビニルピロリドンの溶解性や溶出量が大きく、また、拡散移動が大きくなる。このため、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率1～20質量%に対して、最表層部分20～40質量%および表面近傍部分5～20質量%というように、相対的に高いポリビニルピロリドンの含有量のものが製造できる傾向にある。

[0060] 本発明における上記要件5、9、10および11を達成する方法としては、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を前記した範囲にすることや、選択透過性分離膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。具体的には、選択透過性分離膜の内表面側に形成される緻密層において、最表層部分と表面近傍部分で密度差のある2層構造とするのが好ましい。すなわち、詳細な理由はわからないが、製膜溶液中のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンの含有量および内部液濃度と温度を後述するような範囲にすることにより、中空糸膜の内表面の最表層部分と表面近傍部分の凝固速度および／または相分離速度に差が生じ、かつポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンの溶媒／水への溶解性の違いが上記要件の特性を発現するのではないかと考える。

また、要件9に対しては、乾燥条件の適正化が重要なポイントである。すなわち、湿潤状態の中空糸膜を乾燥する際、水に溶解しているポリビニルピロリドンは水の移動に伴い、中空膜内部から表面側へ移動する。ここで、後述するような乾燥条件を用いることにより、水の移動にある程度の速度を与え、かつ中空糸膜全体における移動速度を均一にことができ、中空糸膜内部のポリビニルピロリドンは斑なく速やかに両表面側へ移動する。膜面からの水の蒸発は、中空糸膜の内表面側よりも外表面側からの方がより多くなる。したがって、外表面側に移動するポリビニルピロリドンの量が多くなる。

ぐなるため、上記要件9を達成できるものと推測する。また、要件9を達成することに対しては、中空糸膜の洗浄方法や条件も重要であり、これを最適化することが望ましい。

[0061] 本発明においては、選択透過性分離膜における血液非接触側の表面の開孔率が25～35%であることが好ましい実施態様である(要件12)。27～33%がより好ましい。開孔率が小さすぎると、選択透過性分離膜を中空糸膜として使用する場合に、中空糸膜内での中空糸膜間の固着が起こりやすくなる可能性がある。開孔率が大きすぎると、選択透過性分離膜の空隙率が大きくなるため、所期のバースト圧を得ることが難しくなり、有用タンパクであるアルブミン等の漏出を抑えきれない可能性がある。

[0062] 開孔率を上記範囲にする方法は限定されないが、例えば特許文献6に記載の方法に準じて実施する方法が挙げられる。ただし、該方法で実施する場合は、膜強度が低くなり血液リーク等の課題に繋がる可能性がある。従って、選択透過性分離膜のバースト圧が0.5MPa以上という本発明における好ましい実施態様(要件13)を満足できなくなる。なお、選択透過性分離膜のバースト圧とは、中空糸膜からなる選択透過性分離膜を用いてモジュールを形成後の選択透過性分離膜の耐圧性能に関する指標である。すなわち、バースト圧とは、中空糸膜の内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸膜が内部圧に耐えきれずに破裂(バースト)するときの圧力である。バースト圧は高いほど、使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生が少なくなるので、0.5MPa以上が好ましく、0.55MPa以上がさらに好ましく、0.6MPa以上がよりさらに好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼を置き、膜厚を大きくしそうたり、空隙率を下げすぎると、所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7MPa未満、さらに好ましくは1.5MPa未満、よりさらに好ましくは1.3MPa未満、特に好ましくは1.0MPa未満である。

[0063] 上記特性は、従来公知の膜強度等のマクロな特性により支配される血液リーク特性

では長期透析における中空糸膜の安全性を十分に証明することができないという知見に基づいて見出されたものである。すなわち、血液浄化器に用いられる中空糸型の選択透過性分離膜(以下、単に中空糸膜と称する)の物理的性質について検討した結果、通常、血液浄化に用いる中空糸膜は、製品となる最終段階で、中空糸膜や血液浄化器の欠陥を確認するため、中空糸膜内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、血液浄化器は不良品として廃棄あるいは欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液浄化器の保証耐圧(通常500mmHg)の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストでは検出できない中空糸膜の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程(主に滅菌や梱包)、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い(開梱や、プライミングなど)時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの原因となっていることを本発明者らは見出した。上記事象に関して鋭意検討したところ、臨床使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生につながる潜在的な糸の欠陥は、通常の加圧エアリークテストにおける圧力では検出することができず、より高い圧力が必要であることが判明した。また、中空糸膜の偏肉糸の混入を抑えることが、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効であることが判明した。

[0064] 本発明の上記実施態様は、従来公知の膜強度等のマクロな特性では中空糸膜の安全性を十分に保証することができないという知見に基づく。すなわち、本発明の中空糸膜においては、 α 1マイクログロブリンに代表される分子量3万程度の物質の透過性を向上させるために、膜厚およびスキン層を非常に薄くしている。そうすると、中空糸膜が潜在的に擁する欠陥(ピンホール、傷など)が特に臨床使用時に顕在化する可能性がある。本発明では、安全性を確保するために、マクロな特性に加え、上記したような潜在的な欠陥を無くすことが極めて重要である。

[0065] 本発明の選択透過性分離膜を血液浄化器用として用いる場合、上記のごとくバースト圧が0.5MPa以上の中空糸膜よりなることおよび該血液浄化器の透水率が150ml/m²/hr/mmHg以上であることが好ましい。透水率が低すぎると、透析効率が

低下することがある。透析効率を上げるために細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。従って、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものであることが好ましい。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $250\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、特に好ましくは $300\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1500\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1000\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $800\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、特に好ましくは $500\text{ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下である。

[0066] 上記のバースト圧を 0.5MPa 以上にする方法は限定されないが、中空糸膜の偏肉度を小さくすることも重要であり好ましい実施態様である(要件14)。本発明における偏肉度とは、血液浄化器中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りのことであり、最大値と最小値の比で示す。本発明では、100本の中空糸膜の最小の偏肉度は 0.6 以上であることが好ましい。100本の中空糸膜に1本でも偏肉度 0.6 未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が原因となって臨床使用時のリーク発生に繋がることがある。従って、本発明の偏肉度は平均値ではなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高い方が、膜の均一性が増し潜在欠陥の顕在化が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは 0.7 以上、さらに好ましくは 0.8 以上、よりさらに好ましくは 0.85 以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークが起こりやすくなる可能性がある。

[0067] また、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が $0.3\sim 1.0\mu\text{m}^2$ であることでもバースト圧を高めるために有効であり好ましい実施態様である。平均孔面積は $0.4\sim 0.9\mu\text{m}^2$ がより好ましい。平均孔面積が小さすぎる場合には、膜全体の細孔径が小さくなるので透水性や溶質透過性が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。逆に、平均孔面積が大きすぎる場合には、細孔径や中空糸膜の空隙率が大きくなりすぎ、バースト圧が低

下することがある。

[0068] 本発明において、上記特性を付与する方法は限定されないが、例えばチューブインオリフィス型ノズルのノズルスリット幅の最大値と最小値との比を1.00以上1.11以下にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルとしては、一般的に、製膜溶液を吐出する環状部と、その内側に内部液となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられる。ここで、ノズルスリット幅とは、前記製膜溶液を吐出する外側環状部の幅をさす。このスリット幅のバラツキを小さくすることで、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比を1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を $10 \mu m$ 以下とすることがより好ましく、 $7 \mu m$ 以下とすることがさらに好ましく、よりさらに好ましくは $5 \mu m$ 以下、特に好ましくは $3 \mu m$ 以下である。該方法により前記の偏肉度を好ましい範囲にすることが可能となる。

[0069] また、製膜溶液を濾過精度が $25 \mu m$ 以下のフィルターで濾過するのが好ましい実施態様である。濾過精度が $20 \mu m$ 以下のフィルターがより好ましく、 $15 \mu m$ 以下のフィルターがさらに好ましい。具体的には、均一溶解した製膜溶液を、溶解タンクからノズルまで導く間に設けられたフィルターを通過させるのが好ましい。濾過処理は少なくとも1回行えばよいが、濾過処理を何段階かに分け、後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのが濾過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。なお、フィルターの濾過精度はJIS B8356:1976年に準じて計測し、フィルターメディアを透過した最大グラスビーズ粒径を濾過精度(μm)とする。該フィルターは、上記濾過精度を満足すれば、その材質や構造は限定されない。フィルターとしては、金網フィルターが一般的に多く用いられており、平織り、綾織、平畳織、綾畳織など織り方の形状の変化、それに使用する線の太さと積層構成により、濾過能力や微小化効率が変ってくる。それらの金網フィルターとは別に、金属焼結フィルターというタイプがあり、粉末焼結したもの、不織布のように金属を織ることなく固めたものの大きく2種類がある。特に不織布のように金属を織ることなく固めたものは、ミクロンオーダーのステンレス鋼纖維を均一に積層焼結したもので、纖維相互の無数の接点が金属同士で接合一体化しており、目開き・抜け落ちが少なく高い濾過精度を有する上、他の

金属濾過材より空隙率が大きい影響で、圧力損失が小さく、金網・金属粉末焼結フィルターに比べて、異物保持能力が高いので好ましい。金網フィルターも何ら排除はされず、織り方、積層法を改良すると上記と同等以上の性能が出るものもある。選定ポイントは、圧力損失が低く、濾過能力の高いものを選ぶことである。該濾過フィルターの最適化により、濾過効果による異物混入が抑制されるだけでなく、選択透過性分離膜中のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとの相分離の均一性が向上する。該膜中の相分離の均一性は、以下に示す中空糸膜の外表面の顕微鏡観察により判定される。

[選択透過性分離膜中の相分離の均一性]

相分離の均一性は、リアルサーフェスピュー顕微鏡VE-7800(キーエンス社製)を用いて評価し得る。試料台に3mmピッチで中空糸膜を並べて両面テープで固定し、200倍の倍率で異物の存在有無をスキャンしながら総長1m分の確認を実施する。また、ボイドの有無の確認は、中空糸膜を剃刀にて斜め切りにし、切断面が上方を向くように試料台に両面テープで固定して、300倍の倍率で30視野観察して行うことができる。

[0070] 上記方法により相分離の均一性が向上するのは、製膜溶液を特定化されたフィルターで濾過する際に、製膜溶液中に存在するポリビニルピロリドンの分散不良部分がフィルター通過によって分散される効果と、分散不良部分が除去される効果に基づくものと推測される。

[0071] 上記に例示した方法を採用することにより、選択透過性分離膜を構成する膜中におけるポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとの相分離の均一性を向上させ得る。その結果、膜厚およびスキン層を非常に薄くしても、膜中の相分離の不均一性に起因する膜強度が低下した欠点部の形成が抑制され、上記のバースト圧の向上に繋がる。

[0072] また、ノズル温度を最適化することも重要である。ノズル温度は20～90°Cが好ましい。ノズル温度が低いと室温の影響を受けやすくなり、ノズル温度が安定せず、製膜溶液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は30°C以上がより好ましく、35°C以上がさらに好ましく、40°C以上がよりさらに好ましい。またノズル温度が高いと

製膜溶液の粘度が下がりすぎ吐出が安定しなくなることがあるし、ポリビニルピロリドンの熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは85°C以下、さらに好ましくは80°C以下である。

[0073] また、製膜溶液の粘度が2000～6000cpsであることも好ましい実施態様である。3000～5000cpsがより好ましい。該粘度範囲に設定することにより、該溶液の攪拌効率が良くなるので、前記の相分離の均一化、ノズルからの吐出斑低減および脱泡の容易性等の効果が発現しバースト圧の向上に繋がる。

[0074] さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。

本発明では、使用するローラーとしては、中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドとしては、中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。

中空糸膜をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜を直接モジュール容器に挿入するのではなく、例えば、中空糸膜との接触面がエンボス加工されたフィルムを中空糸膜に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

[0075] また、中空糸膜中に気泡が混入するとバースト圧低下の原因となる。従って、製膜溶液への気泡混入を抑えること、バースト圧を高くするための好ましい実施態様である。その方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。製膜溶液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。例えば、溶解タンク内を-100～-750mmHgに減圧した後、タンク内を密閉して5分～30分間静置する。この操作を数回繰り返し、脱泡処理を行う。減圧度が高すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため、処理に長時間を要することがある。また減圧度が低すぎると、系の密閉度を上げるためにコストが高くなることがある。トータルの処理

時間は5分～5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果によりポリビニルピロリドンが分解、劣化することがある。また、処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

[0076] 本発明においては、選択透過性分離膜を長手方向に10分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が、全ての部位で5ppm以下であることが好ましい実施態様である(要件15)。

[0077] 従来、選択透過性分離膜からの溶出物量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準においては、該膜からの溶出物量はUV吸光度で定量される。本発明者等は該膜からの溶出挙動について詳細に検討した結果、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンからなる選択透過性分離膜において、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で抽出された抽出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。該過酸化水素が存在すると保存安定性が悪化すること、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化が促進され、中空糸膜を保存した時に該ポリビニルピロリドンの溶出量が増加することを見出した。また、従来技術においては、いずれも中空糸膜の特定部位について評価したものであった。すなわち、例えば、モジュール組み立て等において中空糸膜を乾燥する等の処理を行うと、乾燥条件の変動等の影響により上記の過酸化水素溶出量が中空糸膜の長さ方向で大きく変動するため、上記特定部位のみの評価では高度な安全性の要求には応えられないことを、本発明者らは見出した。特に、本発明者らが注目した過酸化水素は、これが中空糸膜の特定部位にのみ存在した場合であっても、その個所から中空糸膜素材の劣化反応が開始されて中空糸膜の全体に伝播していく。従って、用い中空糸膜の長さ方向の過酸化水素の含有量を、全領域に渡って一定量以下に維持することが重要である。

[0078] 本発明においては、前記した中空糸膜からの過酸化水素の溶出量が5ppm以下であることが好ましい。4ppm以下がより好ましく、3ppm以下がさらに好ましい。該過酸化水素の溶出量が多すぎる場合は、該過酸化水素による酸化劣化等によって前記のように保存安定性が悪化し、例えば、長期保存した場合にポリビニルピロリドンの溶

出量が増大することがある。保存安定性としては、ポリビニルピロリドンの溶出量の増加が最も顕著な現象であるが、その他、ポリスルホン系高分子の劣化が引き起こされて中空糸膜が脆くなるとか、モジュール組み立てに用いるポリウレタン系接着剤の劣化を促進し該劣化物の溶出量が増加し安全性が低下することも含まれる。長期保存における過酸化水素の酸化作用により引き起こされる劣化起因の溶出物量の増加は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されているUV(220–350nm)吸光度の測定によって評価できる。

[0079] 本発明における過酸化水素の溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で抽出された抽出液について定量されたものである。すなわち、該中空糸膜から任意に中空糸膜を取り出し、乾燥状態で1.0gを計りとり、これに100mlのRO水を加え、70°Cで1時間抽出を行って、抽出液を得る。

[0080] 過酸化水素溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、例えば、前述したごとく原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素量を300ppm以下にすることが有効な方法である。しかしながら、過酸化水素は上記したように中空糸膜の製造過程でも生成するので、該中空糸膜の製造条件を厳密に制御することが重要である。特に、中空糸膜を製造する際の乾燥工程における生成は溶出量への寄与が大きいので、乾燥条件の最適化が重要である。この乾燥条件の最適化は、特に、中空糸膜の長手方向の溶出量の変動を小さくすることに関して有効な手段となり得る。

[0081] また、過酸化水素の発生を抑制する他の方法として、製膜溶液を溶解する際、短時間に溶解することも重要である。そのためには、通常、溶解温度を高くすることおよび／または攪拌速度を上げることが有効である。しかしながら、そうすると温度および攪拌線速度、剪断力の影響により、ポリビニルピロリドンの劣化・分解が進行する傾向にある。事実、本発明者らの検討によれば、製膜溶液中のポリビニルピロリドンの分子量は溶解温度の上昇に従い、分子量のピークトップが分解方向に移動(低分子側にシフト)し、または低分子側に分解物と思われるショルダーが現れる現象が認められた。従って、原料の溶解速度を向上させる目的で温度を上昇させると、ポリビニルピロリドンの劣化分解を促進し、ひいては選択透過性分離膜中にポリビニルピロリドンの

分解物がブレンドされてしまうため、例えば、得られた中空糸膜を血液浄化に使用する場合、血液中に分解物が溶出するなど、製品の品質安全上、優れたものとはならなかつた。

そこで、本発明者らは、ポリビニルピロリドンの分解を抑制する目的で、低温で原料を混合することを試みた。低温溶解ではあっても、氷点下となるような極端な条件下になるとランニングコストもかかるため、通常、5°C以上70°C以下が好ましい。60°C以下がより好ましい。しかし、単純に溶解温度を下げると、溶解時間の長時間化によるポリビニルピロリドン劣化分解、操業性の低下や設備の大型化を招くことになるため、工業的に実施する上では問題がある。

[0082] 本発明者らは、低温で時間をかけずに溶解するための溶解条件について検討を行った結果、溶解に先立ち紡糸溶液を構成する成分を混練した後に溶解させることが好ましいことを見出し、本発明に到達した。該混練はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶媒等の構成成分を一括して混練してもよいし、ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子とを別個に混練してもよい。前述のごとくポリビニルピロリドンは酸素との接触により劣化が促進され、過酸化水素を発生する。従って、該混練時においても不活性ガスで置換した雰囲気で行う等、酸素との接触を抑制する配慮が重要であり、別ラインで行うのが好ましい。混練はポリビニルピロリドンと溶媒のみとしてポリスルホン系高分子は予備混練をせずに直接溶解槽に供給する方法も本発明の範疇に含まれる。

[0083] 溶解槽とは別に混練ラインを設けて混練を実施し、次いで混練したものを溶解槽に供給してもよいし、混練機能を有する溶解槽で混練と溶解の両方を実施してもよい。前者の別個の装置で実施する場合の、混練装置の種類や形式は限定されない。回分式、連続式のいずれであっても構わない。スタチックミキサー等のスタチックな方法であってもよいし、ニーダーや攪拌式混練機等のダイナミックな方法であってもよい。混練の効率からは後者が好ましい。後者の場合の混練方法も限定なく、ピンタイプ、スクリュータイプ、攪拌器タイプ等いずれの形式でもよい。スクリュータイプが好ましい。スクリューの形状や回転数も、混練効率と発熱とのバランスから適宜選択すればよい。

一方、混練機能を有する溶解槽を用いる場合の溶解槽の形式も限定されないが、例えば、2本の枠型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機が推奨される。例えば、井上製作所社製のプラネットリュームミキサーやトリミックス等が本方式に該当する。

[0084] 混練時におけるポリビニルピロリドンやポリスルホン系高分子等の樹脂成分と溶媒との比率も限定されない。樹脂／溶媒の質量比として0.1～3が好ましい。0.5～2がより好ましい。

[0085] 前述のごとくポリビニルピロリドンの劣化を抑制し、かつ効率的な溶解を行うことが、本発明の技術ポイントである。従って、少なくともポリビニルピロリドンが存在する系は、窒素雰囲気下、70°C以下の低温で混練および溶解することが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子を別ラインで混練する場合、ポリスルホン系高分子の混練ラインに上記方法を適用してもよい。混練や溶解の効率と発熱とは二律背反現象である。該二律背反をできるだけ回避した装置や条件の選択が、本発明の重要な要素となる。そういう意味で混練機構における冷却方法が重要であり配慮が必要である。

[0086] 引き続き前記方法で混練されたものの溶解を行う。溶解方法は限定されないが、例えば、攪拌式の溶解装置による溶解方法を適用できる。低温・短時間(3時間以内)で溶解するためには、フルード数($Fr = n^2 d / g$)が0.7以上1.3以下、攪拌レイノルズ数($Re = nd^2 \rho / \mu$)が50以上250以下であることが好ましい。ここでnは翼の回転数(rps)、 ρ は密度(Kg/m³)、 μ は粘度(Pa·s)、gは重力加速度(=9.8m/s²)、dは攪拌翼径(m)である。フルード数が大きすぎると、慣性力が強くなるためタンク内で飛散した原料が壁や天井に付着し、所期の製膜溶液組成が得られないことがある。したがって、フルード数は1.25以下がより好ましく、1.2以下がさらに好ましく、1.15以下がよりさらに好ましい。また、フルード数が小さすぎると、慣性力が弱るために原料の分散性が低下し、特にポリビニルピロリドンがダマ状になり、それ以上溶解することが困難となったり、均一溶解に長時間を要することがある。したがって、フルード数は0.75以上がより好ましく、0.8以上がさらに好ましい。

[0087] 本発明における製膜溶液は所謂低粘性流体であるため、攪拌レイノルズ数が大き

すぎると、攪拌時、製膜溶液中への気泡のかみこみによる脱泡時間の長時間化や脱泡不足が起こるなどの問題が生ずることがある。そのため、攪拌レイノルズ数はより好ましくは240以下、さらに好ましくは230以下、よりさらに好ましくは220以下である。また、攪拌レイノルズ数が小さすぎると、攪拌力が小さくなるため溶解の不均一化が起こりやすくなることがある。したがって、攪拌レイノルズ数は、35以上がより好ましく、40以上がさらに好ましく、55以上がよりさらに好ましく、60以上が特に好ましい。さらに、このような紡糸溶液で中空糸膜を製膜すると、気泡によって曳糸性が低下して操業性が低下し、品質面でも、中空糸膜への気泡の噛み込みによりその部位が欠陥となり、膜の気密性やバースト圧の低下などを引き起こして問題となることがわかつた。紡糸溶液の脱泡は効果的な対処策だが、紡糸溶液の粘度コントロールや溶剤の蒸発による紡糸溶液の組成変化を伴うこともありうるので、脱泡を行う場合には慎重な対応が必要となる。

[0088] さらに、ポリビニルピロドンは空気中の酸素の影響により酸化分解を起こす傾向にあることから、紡糸溶液の溶解は不活性气体封入下で行うのが好ましい。不活性气体としては、窒素、アルゴンなどが挙げられるが、窒素を用いるのが好ましい。このとき、溶解タンク内の残存酸素濃度は3%以下であることが好ましい。窒素封入圧力を高めると溶解時間短縮が望めるが、高圧を形成するには設備費用が嵩む点、また作業安全性の面から、不活性气体の封入圧力は大気圧以上 $2\text{kgf}/\text{cm}^2$ 以下が好ましい。

[0089] 本発明において用い得る攪拌翼は、低粘性製膜溶液の溶解に用いられる形状の攪拌翼であり、ディスクタービン型、パドル型、湾曲羽根ファンタービン型、矢羽根タービン型などの放射流型翼、プロペラ型、傾斜パドル型、ファウドラー型などの軸流型翼が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

[0090] 以上のような低温溶解方法を用いることにより、親水性高分子の劣化分解が抑制された安全性の高い中空糸膜を得ることが可能となる。さらに付言すれば、製膜には、原料溶解後の滞留時間が24時間以内の紡糸溶液を使用することが好ましい。なぜなら製膜溶液が保温されている間に熱エネルギーを蓄積し、原料劣化を起こす傾向が認められたためである。

[0091] さらに、過酸化水素溶出量およびその変動抑制に関しては、中空糸膜を絶乾しないことが好ましい。絶乾してしまうと、ポリビニルピロリドンの劣化が促進され、過酸化水素の生成が大幅に増大するので好ましくない。また、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、ポリビニルピロリドンが吸水しにくくなつて中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は0.5質量%以上が好ましく、0.7質量%以上がより好ましく、1.0質量%以上がさらに好ましい。

一方、本発明においては、前記のようにポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることが好ましい。例えば、分離膜を血液浄化器用として使用する場合は、 γ 線照射による滅菌処理が実施されるが、該照射によってポリビニルピロリドンが架橋される傾向がある。本発明においては、 γ 線照射によるポリビニルピロリドンの架橋ができるだけ少なくするのが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンの架橋反応は、中空糸膜の含水率の影響を受ける。含水率が10質量%を超えると架橋反応が顕著になる。従つて、含水率は10質量%以下が好ましい。7質量%未満がより好ましく、4質量%未満がさらに好ましい。

[0092] 乾燥工程に関しては、従来技術では、例えば特開2000-300663号公報に開示されているように、60°Cのエアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から20時間程度通風することにより中空糸膜束を乾燥させていた。しかし、この方法では、中空糸膜束の長手方向における過酸化水素溶出量の変動が大きかつた。この理由は定かでないが、エアを一定方向から通風して中空糸膜束の乾燥を行うと、中空糸膜束のエア入口部から出口部に向かって順次乾燥が進行するため、エア入口部では速く乾燥が終了し、エア出口部で遅れて乾燥が終了することが原因であると推測した。すなわち、エア入口部では中空糸膜束が過乾燥になることによって、中空糸膜束素材の分解劣化が進行し、結果として入口部は該中空糸膜束の構成材料、特に、ポリビニルピロリドンの酸化劣化が増大することによって引き起こされたのではないかと推測した。そこで本発明者らは、中空糸膜束の部分的な過乾燥を防ぎ、均等に乾燥させることを目的とし、乾燥時のエアの向きを定時毎(例えば、1時間毎や30分毎)に180度反転しながら中空糸膜束の乾燥処理を行つた。また、乾燥時の熱による酸化反応速度を抑制することを目的として、乾燥器内温度および乾燥エアの温度を従来の60°Cか

ら40°Cに低下させることによって本発明の中空糸膜束を得ることができた。上記のごとく、酸化劣化が過酸化水素溶出量の変動要因になっていると推定されるため、乾燥時の雰囲気を窒素ガス等の不活性ガスに置換して実施する方法も有効である。

[0093] 乾燥器内の風量および風速は、中空糸膜束の量、総含水量に応じて調整すればよいが、通常、風量は0.01～5L/sec(中空糸膜束1本)程度で足りる。通風媒体としては不活性ガスを用いるのが好ましいが、通常の空気を使用する場合には、除湿したものを使用するのが好ましい。

乾燥温度は20～80°Cであってよいが、温度を高くすると、中空糸膜束の損傷を大きくし、乾燥が部分的にアンバランスになりがちであるから、常温から最高60°C程度までとするのが好ましい。例えば、含水率200～1000質量%の状態では、60～80°Cと比較的高い温度で乾燥可能であるが、乾燥が進行し、例えば含水率が1～50質量%程度に低下した場合、比較的温度の低い常温～最高60°C程度の範囲において乾燥するのが好ましい。

乾燥は、中空糸膜の中心部分および外周部分は勿論のこと、それを束ねた中空糸膜束の中心部分および外周部分の含水率に較差がないのが理想的である。実際には、中空糸膜や中空糸膜束の中心部および外周部の含水率には若干の差がある。したがって、ここでいう中空糸膜束の「含水率」とは、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの何点かの含水率を算定の根拠にして、それら何点かの含水率の平均値を求めた「平均含水率」のことである。勿論それほどの精度を期待しない場合には、中空糸膜束の水分総量を算定の根拠にすることも可能であるが、精度が下がるという弊害がある。そして、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、品質のよい製品を造るために好ましい実施態様であるから、それを製造する乾燥方法には技術的な配慮がなされる。通風媒体として、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどの不活性ガスを使用する場合には、実質的に無酸素状態での乾燥であるため親水性高分子の劣化分解が起こりにくく、乾燥温度を高めることが可能である。

[0094] 風量および乾燥温度は、中空糸膜束に含まれる水分総量に応じて決定し得る。含水率が高い場合には、風量を比較的高く、例えば0.1～5L/sec(中空糸膜束1本)

に設定し、温度も比較的高く、例えば50～80°Cに設定し得る。乾燥が進行し、中空糸膜束の水分含有量が低くなったら、風量を、例えば0.1L/sec(中空糸膜束1本)以下に徐々に下げるよう調整し、一方で、温度もそれに連動させて徐々に常温に近づける乾燥方法を採用することが乾燥の工夫の一つである。

中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差を小さくするには、各部の乾燥を同時に均一に進行させることが有効であり得る。このためには、中空糸膜束を通風乾燥するときに送風向きを交互に逆転させる方法、すなわち、通風乾燥における中空糸膜束に対する送風の向きを180度変えた方向から交互に送風する方法を好適に採用できる。勿論、その送風方向の反転は、内容物である中空糸膜束それ自体を通風方向に対して180度交互に反転させるように装置を工夫することによっても達成し得る。又、乾燥のための中空糸膜束を固定し、送風装置に工夫して通風方向を交互に180度程度変えた方向から送風する方法もあるが、送風手段に関しては特に限定されない。特に循環型送風乾燥機の場合には、内容物の中空糸膜束それ自体を交互に180度反転させるような装置が、設計上は勿論のこと、運転上も合理的に機能する。この一見ありふれたような反転を含む乾燥方法は、本発明の実施態様において、特に中空糸膜束という特殊な材料における一束の部分固着を防ぐ品質管理にとって、汎用の材料の乾燥には見られない予期し得ない効果を奏することが判明した。

[0095] 乾燥における通風の交互反転時間は、乾燥すべき中空糸膜束の水分総量および風速、風量、乾燥温度、空気の除湿程度などの要因に応じて変更され得るが、均一乾燥を実現するためには、送風方向をこまめに反転させることが好ましい。工業的に実用上設定される風向反転時間は、乾燥開始後の含水率にも影響する。例えば60～80°C程度の高温(例えば65°C)で1～4時間、25～60°Cの温度(例えば30°C程度)で1～20時間乾燥し、総乾燥時間を24時間程度に設定する場合、30～60分程度の間隔で機械的に風向を反転させることができる。

水分総量が多い初期の乾燥段階において、例えば60～80°C程度の高温において、0.1～5L/sec(中空糸膜束1本)程度の比較的風量が多い条件で乾燥する場合には、最初に風の直接当たる部分の乾燥が比較的早いため、10～120分程度の

間隔で、風向の反転を1～5時間程度繰り返してよい。特に、最初の段階は10～40分間隔で風向を反転させることが好ましい。中空糸膜束の中心部および外周部の含水率の較差が小さくなるに従い、乾燥温度を徐々に常温に近づけて30℃程度とし、反転時間を30～90分程度の間隔として風向の反転を繰り返すことができる。その際の風量および温度の切り換えは、中空糸膜束の含水率を考慮して任意に決めることができる。より定量的に示せば、中空糸膜束の中心部および外周部の水分含有量を算定の根拠にした含水率が50～100質量%程度以下になった時点で、乾燥の状況を観察しながら乾燥温度と反転時間を適宜変更することができる。

乾燥は、固定した時間間隔で機械的に風向反転時間を設定して行うことができる。一方、乾燥の進行の程度を観察しながら風向反転時間、総乾燥時間を決めるという状況判断や経験則に頼るような要素もある。なお、本発明における含水率(質量%)は、乾燥前の中空糸膜束の質量(a)と乾燥後の中空糸膜束の質量(b)を測定し、

$$\text{含水率(質量\%)} = (a - b) / b \times 100$$

に従って容易に算定できる。

[0096] また、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥する方法も、有効な手段の一つである。該乾燥方法の乾燥条件としては、20KPa以下の減圧下で出力0.1～100KWのマイクロ波を照射することが好ましい。また、マイクロ波の周波数を1,000～5,000MHzとし、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度を90℃以下とすることが好ましい。減圧という手段を採用すれば、それだけでも水分の乾燥が促進されるので、マイクロ波の照射の出力を低く抑え、照射時間も短縮できる利点があり、加えて、温度の上昇も比較的小さく抑えることができるので、総合的に、中空糸膜束の性能に与える影響が少ない。さらに、減圧を伴う乾燥は、乾燥温度を比較的下げるができる利点があり、特に親水性高分子の劣化分解を著しく抑えることができる点で優れている。従って、乾燥温度は20～80℃が好適であり、より好ましくは20～60℃、さらに好ましくは20～50℃、よりさらに好ましくは30～40℃である。

[0097] 減圧を伴うということは、中空糸膜束の中心部および外周部に均等に減圧が作用することを意味し、水分の蒸発が均一に促進され、中空糸膜の乾燥が均一になされるため、乾燥の不均一に起因する中空糸膜束の障害を回避し得る。また、マイクロ波

による加熱も、中空糸膜束の中心および外周全体にほぼ等しく作用するため、均一な加熱と減圧が相乗的に機能する結果、中空糸膜束の乾燥において特有の効果を奏し得る。減圧度については、マイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総水分含量および中空糸膜束の本数に応じて適宜設定し得る。乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防ぐため、減圧度は20kPa以下とするのが好ましく、より好ましくは15kPa以下、さらに好ましくは10kPa以下である。減圧度が高いと水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜束を形成するポリマーの温度が上昇して劣化を生じる可能性がある。また、減圧度は低い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高めるためには好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので0. 1kPa以上が好ましい。より好ましくは0. 25kPa以上、さらに好ましくは0. 4kPa以上である。

[0098] 乾燥時間を短縮するためにはマイクロ波の出力は高い方が好ましいが、例えばポリビニルピロリドンを含有する中空糸膜束では、過乾燥や過加熱によるポリビニルピロリドンの劣化、分解や、使用時の濡れ性の低下等の問題が生じる可能性があるため、出力はあまり上げないのが好ましい。また、0. 1kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が延びることにより処理量が低下する可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数に応じて、適宜、決定し得る。

本発明における乾燥条件を満足させるための一応の目安としては、例えば、中空糸膜束1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥する場合、総水分含量1, 000g(=50g×20本)に対し、マイクロ波の出力を1. 5kW、減圧度を5kPaとするのが適当である。

[0099] マイクロ波出力は0. 1～80kWがより好ましく、0. 1～60kWがさらに好ましい。マイクロ波の出力は、例えば、中空糸膜の総数と総含水量により決定される。しかしながら、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するものの、中空糸膜が部分的に変性し縮れのような変形を生じることがある。例えば、中空糸膜が保水剤のようなものを含む場合、高出力で或いはマイクロ波を用いて過激に乾燥することは保水剤の飛散による消失の原因となり得る。また従来、減圧下でマイクロ波を照射することが意図されることはなかった。本発明において、減圧下でマイクロ波を照射

すると、水性液体の蒸発が比較的温度が低い状態においてすら活発になるため、高出力マイクロ波および高温によるポリビニルピロリドンの劣化や中空糸膜の変形等の中空糸膜の損傷を防ぐという二重の効果を奏し得る。

[0100] 本発明において、減圧下におけるマイクロ波照射による乾燥は、マイクロ波の出力を一定とする一段乾燥のみならず、別の好ましい実施態様として、乾燥の進行に応じてマイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥をも包含する。そこで、多段乾燥に関して以下に説明する。

減圧下で、しかも30～90°C程度の比較的低い温度で、マイクロ波による乾燥を行う場合、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていく多段乾燥方法は優れた方法であり得る。乾燥すべき中空糸膜の総量、工業的に許容できる適正な乾燥時間などを考慮して、減圧の程度、温度、マイクロ波の出力および照射時間を決めればよい。

多段乾燥は、例えば、2～6段など任意の段数であり得るが、生産性を考慮して工業的に適正な段数は2～4段である。中空糸膜束に含まれる水分の総量が比較的多い場合、多段乾燥は、例えば、90°C以下の温度で5～20kPa程度の減圧下に、例えば、一段目を30～100kWの範囲、二段目を10～30kWの範囲、三段目を0.1～10kWというように、マイクロ波の照射時間を加味して決めることができる。マイクロ波の出力の較差が大きい場合、例えば、高い段では90kW、低い段で0.1kWのような場合、出力を下げる段数を例えば4～8段と多くすればよい。本発明においては、減圧操作をマイクロ波照射と組み合わせて用い得るため、比較的マイクロ波の出力を下げた状態でも乾燥できる点で有利である。例えば、一段目は10～20kWのマイクロ波により10～100分程度、二段目は3～10kW程度で5～80分程度、三段目は0.1～3kW程度で1～60分程度という段階で乾燥し得る。各段のマイクロ波の出力および照射時間は、中空糸膜に含まれる水分の総量の減り具合に連動して下げていくことが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に対して非常に穏やかな乾燥方法であって、前掲の特許文献17～19の先行技術においては期待できないものである。

[0101] 中空糸膜束の水分総量が比較的小ない場合、例えば、含水率が400質量%以下の場合には、12kW以下の低出力マイクロ波による照射が優れることがある。例えば

、一度に乾燥を行う中空糸膜束の水分総量が1～7kg程度と比較的少量の場合には、80°C以下、好ましくは60°C以下の温度で、3～10kPa程度の減圧下、12kW以下、例えば1～5kW程度の出力のマイクロ波で10～240分間中空糸膜束を均一に加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度を1～3kPaに上げることにより水分を蒸発させ得る。中空糸膜束の温度が下がり、水分が蒸発しにくくなったら、減圧度を3～10kPaに戻し、マイクロ波照射を再開し0.5～1kW未満のマイクロ波で1～240分程度中空糸膜束を加熱し得る。中空糸膜束の温度が上がったら、マイクロ波照射を停止し、減圧度を0.5～1.5kPaに下げて水分を蒸発させ得る。中空糸膜束から水分が蒸発しにくくなれば、再度減圧度を3～10kPaに上げ、0.1～0.5kW未満のマイクロ波を照射し1～240分程度加熱し得る。このように、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整することにより、乾燥を均一に行い得る。減圧度は、各段において、一応0.1～20kPaという条件を設定し得るが、中空糸膜束の水分総量および含水率の低下の推移を考慮して、各段の減圧度を状況に応じて適正に設定し得る。例えば、中空糸膜の水分含量の比較的多い一段目は減圧を高め(例えば0.1～5kPa)、マイクロ波の出力を高め(例えば10～30kW)でおき、二段目、三段目を、一段目よりやや高い圧力下でマイクロ波を照射(例えば5～20kPaの減圧下で0.1～5kWの出力)してよい。このように、各段において、減圧度を変える操作は、減圧下でマイクロ波を照射するという本発明における特徴をさらに意義深いものとし得る。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には常時配慮することも重要である。

[0102] 中空糸膜束の乾燥において、減圧下でマイクロ波を照射する乾燥方法と、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも、工程が煩雑にはなるものの、本発明にとって有効である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法にはそれぞれ一長一短があり、高度の品質が求められる場合には、これらを併用することができる。乾燥の最初の段階では通風交互逆転方法を採用し、平均含水率が20～60質量%程度に進行したら、次の段階では減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することも可能である。この場合、マイクロ波を照射して乾燥した後、次に通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することもできる。併用の方法は、乾燥により得られる中空糸膜の品

質、特に中空糸膜の長さ方向に部分固着のないポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を考慮して決めることができる。これらの乾燥方法を同時に行うこともできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点があるため実用的ではない。しかし、本発明の乾燥方法において、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用しても構わない。

[0103] 乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、中空糸膜束を保護するフィルム側面に不可逆性のサーモラベルを貼り付けて乾燥を行い、乾燥後にこれを取り出して表示を確認することによって測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90°C以下が好ましく、80°C以下に抑えることがより好ましい。さらに好ましくは70°C以下である。最高到達温度が高いと、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣化を引き起こす場合がある。特にポリビニルピロリドンを含有する中空糸膜束では、熱によるポリビニルピロリドンの分解等が起こりやすいので、温度上昇をできるだけ防ぐことが重要である。温度上昇を防ぐためには、減圧度とマイクロ波出力の最適化と断続的に照射することが有効である。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面から30°C以上が好ましい。

[0104] マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると、1,000～5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500～4,000MHz、さらに好ましくは2,000～3,000MHzである。

該マイクロ波照射による乾燥においては、中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波照射時に付随発生する反射波により不均一加熱が生じるため、該反射波による不均一加熱を低減する手段を講じることが重要である。該方策は限定されないが、例えば、特開2000-340356号公報に開示されているように、オープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法は、好ましい実施態様として採用し得る。

[0105] 以上、本発明の主要な構成および本発明を実施するための重要なポイントについて記述した。次に、本発明の分離膜を得るために紡糸および後処理等について、具体例を挙げてより詳細に説明する。

[0106] 製膜溶液としては、ポリマーと溶媒、並びに必要に応じて非溶媒の各成分を用いる

。中空内液としては、製膜溶液に用いたのと同じ溶媒と水を含んでなる混合液を用いるのが好ましいが、目的とする膜性能・膜特性を得るために適宜非溶媒を添加してもよい。ポリスルホン系高分子としては、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンは勿論のこと、これらのポリマーの二種以上を混合して使用することもできる。溶媒としては、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンを共に溶解し得る溶媒を用いるのが好ましい。具体的には、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンがより好ましい。本発明において非溶媒とは、ある程度任意の割合で溶媒と混合できるがポリスルホン系高分子を溶解する能力のないものをいう。例えば、水、エチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ジェチレングリコールモノエチルエーテル、ジェチレングリコールモノブチルエーテルなどが好ましい。作業安全性、入手のしやすさ、コストの面から、水、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコールがより好ましい。

[0107] 製膜溶液は、室温～130°Cに加温されたチューブインオリフィス型の二重管ノズルより吐出され、所謂乾湿式紡糸法によって膜が形成される。ノズルから、製膜溶液と該製膜溶液を凝固させるための中空内液とが同時に空中に押し出され、外気と遮断された空中を通過後、ノズル直下に設けた凝固浴槽へ導かれ、ミクロ相分離により膜が形成される。得られた中空糸膜を、引き続き水洗槽を通すことにより、過剰の溶媒・非溶媒・ポリビニルピロリドンが膜から除去される。一定本数を経に巻きとり、中空糸膜束を保護するフィルムに挿入した後、一定長さに切断する。更に遠心分離により内液を除去した後、再度洗浄を行い、過剰のポリビニルピロリドン、劣化分解物の除去および膜中の含有量の制御を行う。得られた中空糸膜は、低温で乾燥をおこなう。

[0108] ノズルの製膜溶液吐出孔幅は、前記したように、100 μm以下であることが好ましい。より好ましくは80 μm以下、さらに好ましくは60 μm以下である。該吐出孔幅は小さい方が膜厚を薄くできるため好ましいが、小さすぎるとノズル詰まりを起こしやすくなるとか、洗浄しにくくなるといった問題が発生することがある。従って、吐出孔幅は20 μm以上が好ましく、30 μm以上がより好ましい。また、前述のごとく、製膜溶液流路の

吐出外径(D)とランド長(L)との比であるL/D値は2~6が好ましい。該対応を行うことにより、中空糸膜内表面のポリビニルピロリドンの配向が好ましい範囲となり得る。

[0109] 本発明においては、上記したように、ポリビニルピロリドンの溶出と内毒素であるエンドキシンの血液側への浸入を阻止し、また中空糸膜を乾燥する折の中空糸膜同士の固着を防止する等の作用をバランスするため、中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量を特定範囲にすることが重要である。これを実現するために、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を特定の範囲にすること、中空糸膜の製膜条件を最適化すること等を採用し得る。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。

[0110] 本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸をかけないとは、ノズルから吐出された製膜溶液に過度の弛みや緊張を生じさせないことを意味し、このためには、例えば紡糸工程中のローラー速度をコントロールする。吐出線速度/凝固浴第一ローラー速度の比(ドラフト比)は0.7~2.0が好ましい範囲である。ドラフト比が低いと、走行する中空糸膜に弛みが生じ生産性の低下に繋がるので、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。ドラフト比が高すぎる場合は、中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.9以下、さらに好ましくは1.8以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。また、前述の内部液の液温の最適化との相乗効果により、内表面の表層に中空糸膜の長手方向に連続した筋状の凹凸が形成され、 α 1マイクログロブリンの吸着量の増大に繋げることが可能となる。

[0111] 水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま縦に巻き取り、3,000~20,000本の束にする。次いで、得られた中空糸膜を洗浄し、過剰の溶媒、ポリビニルピロリドンを除去する。中空糸膜の洗浄方法としては、本発明では、70~130°Cの热水、ま

たは室温～50℃の10～40vol%エタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜を浸漬して処理するのが好ましい。

(1)熱水洗浄の場合は、中空糸膜を過剰のRO水に浸漬し70～90℃で15～60分処理した後、中空糸膜を取り出し遠心脱水を行う。この操作を、RO水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

(2)加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜を121℃で2時間程度処理する方法を採用することもできる。

(3)エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4)遠心洗浄器に中空糸膜を放射状に配列し、40℃～90℃の洗浄水を回転中心からシャワー状に吹きつけながら30分～5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法は2つ以上組み合わせて行っててもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がることがある。また、処理温度が高すぎるとポリビニルピロリドンの分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が適正化され、固着の抑制や溶出物量の低減が可能となる。

[0112] 本発明においては、中空糸膜を乾燥状態で保管する場合は、過酸化水素の発生を抑制するために、20℃以下の温度で保存するのが好ましい。また、脱酸素された状態で密封包装することも好ましい実施態様である。例えば、酸素ガスおよび水蒸気をほぼ実質的に遮断できるアルミ箔を構成層とする、外層がポリエステルフィルム、中間層がアルミ箔、内層がポリエチレンフィルムよりなる不透過性とヒートシール性を兼ね備えた包装袋に、不活性ガス置換し或いは脱酸素剤の存在下で封入する方法が挙げられる。この場合、中空糸膜の含水率が1質量%～飽和含水率の状態で保存するのが好ましい。より好ましくは1～10質量%、さらに好ましくは1～7質量%である。また、中空糸膜の含水率が1質量%未満の場合は、包装袋内雰囲気の室温における相対湿度が50%RH以上の状態で保存するか、または水分放出型の脱酸素剤を同梱するのが好ましい。

[0113] 本発明においては、 γ 線や電子線照射により滅菌する場合は、ポリビニルピロリドンの架橋反応を抑制するために、中空糸膜束を乾燥状態にして滅菌を行うのが好ましい。該方法においては、 γ 線や電子線照射によるポリビニルピロリドンの劣化に基づく過酸化水素の生成を抑制するために、上記の保存方法と同様の方法を採用することが好ましい。

[0114] 本発明の選択透過性分離膜および血液浄化器は、有用タンパク質であるアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子タンパクを積極的に除去し得る。該血液浄化器に用いられる選択透過性分離膜のアルブミンの漏出量は3g／3L以下であることが好ましい。一方、 α 1マイクログロブリンのクリアランスは、15ml／m²以上であることが好ましい。 α 1マイクログロブリンの除去率が低下すると、透析合併症の予防効果や痒み・痛みといった臨床症状の改善効果が得られないことがある。該アルブミンの漏れ防止と α 1マイクログロブリンの除去は、両者の分子量が近いことから二律背反現象となり得る。従来公知の技術によれば、アルブミンの漏れを上記範囲にすると α 1マイクログロブリンの除去率が低くなつた。一方、 α 1マイクログロブリンの除去率を上記範囲内にするとアルブミンの漏出量を3g／3L以下にすることが達成できなかつた。本発明の最も重要な特徴は、従来公知の技術では達成することのできなかつた、アルブミンの漏れと α 1マイクログロブリンの除去の両作用を同時に満足させることに成功したことにある。本発明においては、 α 1マイクログロブリンの除去率を高める方策として、 α 1マイクログロブリンの透過率を高める手段と共に α 1マイクログロブリンを選択透過性分離膜表面に吸着させる手段を付加し、両者の合計の効果として高い除去率を実現したことが、上記の二律背反現象を打破したポイントの一つである。

[0115] さらに、本発明の選択透過性分離膜は、上記特徴に加え、下記のような、血液浄化器用に用いる場合に具備すべき数多くの特性をも満足している。

- (1) ポリビニルピロリドンの溶出量と血液適合性のバランス
- (2) エンドトキシンの透過性の抑制
- (3) 残血性の低減
- (4) プライミング性の低減

(5) 選択透過性分離膜同士の固着性の低減によるモジュール組み立て性の向上

(6) パースト圧の改善による信頼性の向上

(7) 選択透過性分離膜の長期保存安定性の確保

従って、本発明の選択透過性分離膜は、血液浄化器用として極めて高い品質を具備しており、血液浄化器用へ好適に適用し得る。

実施例

[0116] 以下、本発明の有効性について実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

[0117] 1. アルブミンの篩い係数

中空糸膜束の場合は、モジュールケースに装填後、両端をウレタン樹脂により封止し、切削により中空部を開口した中空糸膜モジュールを用いて測定を実施した。サンプルは γ 線滅菌されていてもされていなくてもどちらでもよい。

(1%牛血漿アルブミン溶液の調製)

A液；純水3Lに対して $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 53. 72gとNaCl26. 30gを溶解した。

B液；純水3Lに対して KH_2PO_4 20. 42gとNaCl26. 30gを溶解した。

A液にB液を添加し、pH=7.5±0.1にあわせた。このリン酸緩衝液3Lに牛血漿アルブミン(和光純薬社製) 30gを溶解させた。溶解後、再度1N-NaOHを用いてpH=7.5±0.1に調整した。

(モジュールの準備)

モジュールの透析液側流路に純水を500mL/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。次いでモジュールの透析液側流路に先のリン酸緩衝液を500mL/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。その後、血液側から透析液側にろ過を施しながら3分間通液した。

(測定)

回路を血液側に接続し、透析液側のプライミング液(リン酸緩衝液)を廃棄した。モジュールを37°Cの恒温槽中に置き、透析液側を封止し、血液側を200mL/minで

1分間通液し、血液側に残っていたプライミング液を除去した。次いで透析液入り口部に回路を接続し、血液側の流量を200mL/min、透析液入り口部につないだ濾過回路の流量を30mL/minに設定し、血液側透過液、濾液ともに試験液に戻す循環系で試験を実施した。循環開始から15分後の試験液、血液側透過液、濾液をそれぞれ採取した。この採取したサンプルを純水で10倍に希釈し(濾液は希釈なしのが好ましい)、280nmの波長で分光器により吸光度を測定した。アルブミンの筋係数は、それぞれの吸光度から下式を用いて算出した。

$$SCalb = 2 \times Cf / (Cb + Co)$$

ここで、Cfは濾液の吸光度、Cbは試験液の吸光度、Coは血液側透過液の吸光度を表し、希釈した場合にはそれぞれの希釈倍率を乗じるものとする。

[0118] 2. α 1マイクログロブリンのクリアランス

ヒト α 1マイクログロブリン(カタログ # 133007 コスモ・バイオ社)を牛血液(クエン酸ナトリウム添加、ヘマトクリット30%、総蛋白質濃度6~7g/dlに調整)に溶解し、100mL/Lの濃度になるように調製した。この牛血液を37°Cに加温し、内径基準で1.0m²のモジュールの血液側(中空糸内部)へ小型ポンプで10ml/minで送り、透析液側は37°Cに加温した透析液を同様に25ml/minで血液側と向流方向に流した。また、血液側出口流量を10ml/minに維持した。流量設定をした後、30分後に血液側入口、出口、透析液側出口からサンプリングを行った。イライザ(ELISA)法により α 1MGの濃度を測定して、次式によりクリアランスCLを算出した。

$$CL = (Cbi - Cbout) / Cbi \times Qb$$

ここで、CL:クリアランス(ml/min)

Cbi:血液側入口濃度

Cbout:血液側出口濃度

Qb:血液流量(ml/min)

[0119] 3. α 1マイクログロブリン吸着量測定

中空糸膜束の場合は、モジュールケースに装填後、両端をウレタン樹脂により封止し、切削により両端中空部を開口した中空糸膜モジュールを用いて測定を実施した。サンプルは γ 線滅菌されていてもされていなくてもどちらでもよい。

(100mg/L α 1MG溶液の調製)

A液；純水3Lに $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 53. 72gとNaCl26. 30gを溶解した。

B液；純水3Lに KH_2PO_4 20. 42gとNaCl26. 30gを溶解した。

A液にB液を添加し、pH=7.5±0.1にあわせた。このリン酸緩衝液3Lに牛血漿アルブミン(和光純薬社製)300mgを溶解させた。溶解後、再度1N-NaOHを用いてpH=7.5±0.1に調製した。

(モジュールの準備)

モジュールの透析液側流路に純水を500mL/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。次いでモジュールの透析液側流路に先のリン酸緩衝液を500mL/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。その後、血液側から透析液側にろ過を施しながら3分間通液した。

(測定)

測定液回路を血液側に接続し、透析液側のプライミング液(リン酸緩衝液)を廃棄した。モジュールを37°Cの恒温槽中に置き、透析液側を封止し、血液側を200mL/minで1分間通液し、血液側に残っていたプライミング液を除去した。次いで透析液入り口部に回路を接続し、血液側の流量を200mL/min、透析液入り口部につないだ濾過回路の流量を30mL/minに設定し、血液側透過液、濾液ともに試験液に戻す循環系で試験を実施した。循環開始時と15分後の試験液をそれぞれ採取した。この採取したサンプルをイライザ法により濃度を決定し、吸着量を求めた。

$$\alpha 1\text{MG} \text{の吸着量 (mg)} = \text{Cb0} \times \text{試験液量} - \text{Cb15} \times \text{試験液量}$$

ここでCb0、Cb15は、それぞれ循環開始時および15分後の試験液の濃度を表し、希釈した場合にはそれぞれの希釈倍率を乗じるものとする。

[0120] 4. 透水性

透析器の血液出口部回路(圧力測定点よりも出口側)を鉗子により流れを止め、全ろ過とした。37°Cに保溫した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37°C高温槽で保溫した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液をメスシリンダーで測定した。膜間圧力差(TMP)は

$$\text{TMP} = (\text{Pi} + \text{Po}) / 2$$

とする。ここで P_i は透析器入り口側圧力、 P_o は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させて濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性(mL/hr/mmHg)を算出した。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定した。中空糸膜の透水性は、膜面積と透析器の透水性から算出した。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここで $UFR(H)$ は中空糸膜の透水性(mL/m²/hr/mmHg)、 $UFR(D)$ は透析器の透水性(mL/hr/mmHg)、Aは透析器の膜面積(m²)である。

[0121] 5. 膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求めた。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、nは透析器内の中空糸本数、 π は円周率、dは中空糸の内径(m)、Lは透析器内の中空糸の有効長(m)である。

[0122] 6. バースト圧

約10,000本の中空糸膜を装填したモジュールの透析液側を水で満たし、栓をした。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み、1分間に0.5MPaの割合で加圧した。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂(バースト)し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とした。

[0123] 7. 偏肉度

中空糸膜100本の断面を200倍の投影機で観察した。一視野中で最も膜厚差のある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

$$\text{偏肉度} = \text{最薄部} / \text{最厚部}$$

偏肉度=1で、膜厚が完璧に均一となる。

[0124] 8. 血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37°Cの牛血液を、血液浄化器へ200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液を濾過した。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とした。60分後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察した。この血液リーク試験を、各実施例、比較例ともに30本の血液淨

化器を用いて行い、血液リークしたモジュール数を調べた。

[0125] 9. 中空糸膜の内外表面の最表層における親水性高分子の含有量

ポリビニルピロリドン(PVP)などの親水性高分子の含有量は、X線光電子分光法(ESCA法)で求めた。

中空糸膜1本を試料台に貼り付け、ESCAで測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置:アルバック・ファイ ESCA5800

励起X線:MgK α 線

X線出力:14kV, 25mA

光電子脱出角度:45°

分析径:400 μ m ϕ

パスエネルギー:29. 35eV

分解能:0. 125eV/step

真圧度:約10⁻⁷Pa以下

窒素の測定値(N)と硫黄の測定値(S)から、次式により表面でのPVP含有量を算出した。

<PVP添加PES(ポリエーテルスルホン)膜の場合>

PVP含有量(H_{PVP})[%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf(ポリスルホン)膜の場合>

PVP含有量(H_{PVP})[%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

[0126] 10. 中空糸膜全体でのPVP含有量の測定方法

サンプルを、真空乾燥器を用いて、80°Cで48時間乾燥させ、その10mgをCHNコーター(ヤナコ分析工業社製、MT-6型)で分析し、窒素含有量からPVPの含有量を下記式で計算し求めた。

$$\text{PVPの含有量(質量\%)} = \text{窒素含有量(質量\%)} \times 111 / 14$$

[0127] 11. 中空糸膜の血液接触面(内表面)の表面近傍層におけるPVPの含有量

測定は、フーリエ変換赤外分光光度計(SPECTRA TECH社製IR μ s/SIRM)を用い、ATR(Attenuated Total Reflection)法に従って行った。上記9と同様の方法により準備した測定サンプルを使用し、内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用し、赤外吸収スペクトルを測定した。

赤外吸収スペクトルにおいて、 1675cm^{-1} 付近に存在するPVPのC=Oに由来するピークの吸収強度Apと、 1580cm^{-1} 付近に存在するポリスルホン系高分子に由来するピークの吸収強度Asの比Ap/Asを求めた。ATR法においては、吸収強度が測定波数に依存するため、これを補正するため、ポリスルホン系高分子のピーク位置 v_s およびPVPのピーク位置 v_p (波数)の比 v_p/v_s を、実測値にかけた。次式に従い、血液接触面の近傍層における親水性高分子(例えばPVP)の含有量を算出した。

$$\text{表面近傍層における親水性高分子の含有量(質量\%)} = C_{av} \times Ap / As \times v_p / v_s$$

ただし、 C_{av} は前記10で求めた親水性高分子(例えばPVP)の含有量(質量%)である。

[0128] 12. 中空糸膜の外表面の開孔率

中空糸膜の外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し、写真(SEM写真)を撮影した。その画像を画像解析処理ソフトで処理して、中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトとして、例えばImage Pro Plus (Media Cybernetics, Inc.)を使用して、測定を行った。孔部と閉塞部が識別されるように、取り込んだ画像の強調・フィルタ操作を実施した。その後、孔部をカウントした。その際、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には、下層のポリマー鎖を無視してカウントした。測定範囲の面積(A)、および測定範囲内の孔の面積の累計(B)を求め、開孔率(%) = $B/A \times 100$ に従い、開孔率を求めた。これを10視野実施して、その平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲の境界上の孔は除外しないものとした。

[0129] 13. 中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様に孔部をカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範

囲の境界上の孔は除外した。これを10視野実施して、すべての孔面積の平均を求めた。

[0130] 14. 中空糸膜の膜厚測定

倍率200倍の投影機を用いて中空糸膜の断面を投影し、各視野内で最大、最小、中程度の大きさの中空糸の内径(A)および外径(B)を測定した。各中空糸の膜厚を次式に従って求め、

$$\text{膜厚} = (B - A) / 2$$

1視野につき5個の中空糸の膜厚の平均を算出した。

[0131] 15. スキン層厚みの測定

中空糸膜のスキン層の厚みは、以下のようにして求めた。すなわち、中空糸膜の断面を3000倍の倍率で走査型電子顕微鏡(SEM)にて観察を行い、明らかに孔が観察されない部分をスキン層と定義し、その厚みを測定した。

[0132] 16. 中空糸膜の固着性

中空糸膜約10,000本を束ね、30～35mm ϕ のモジュールケースに装填し、2液系ポリウレタン樹脂で封止してモジュールを作成した。各水準について30本ずつリーチテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

[0133] 17. エンドトキシン透過性

エンドトキシン濃度200EU/Lの透析液をモジュールの透析液入り口より流速500ml/minで送液し、中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液を濾過速度15ml/minで2時間濾過を行った。中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へ濾過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定した。エンドトキシン濃度は、リムルスESIIテストワコー(和光純薬工業社製)を用い、取り説の方法(ゲル化転倒法)に従って分析した。

[0134] 18. 中空糸膜の残血性

膜面積1.5m²のモジュールの透析液側を生理食塩水で満たし、健康人から採取したヘパリン加血200mlを血液バッグに詰めた。血液バッグとモジュールをチューブで連結し、37°Cで血液流速100ml/min、1時間循環した。循環開始前と循環開始60分後の血液をサンプリングし、白血球数、血小板数を測定した。測定した値はヘマ

トクリットの値で補正した。

$$\text{補正值} = \frac{\text{測定値(60分)} \times \text{ヘマトクリット(0分)}}{\text{ヘマトクリット(60分)}}$$

補正值から、白血球と血小板の変化率を算出した。

$$\text{変化率} = \frac{\text{補正值(60分)}}{\text{循環開始前値}} \times 100$$

60分間の循環を終了後、生理食塩水で返血し、残血している糸の本数を数え、以下の基準で判定した。

14本以下:○

15～50本:△

51本以上:×

[0135] 19. プライミング性

透析液側ポートに蓋をした状態で、血液側入口ポートから200mL/minで注射用蒸留水を流した。出口側ポートに注射用蒸留水が到達した時点から10秒間、カンシで5回モジュールケースを軽くたたいて脱泡した後、1分間に気泡が通過する個数を目視にて確認した。以下の基準で判定した。

10個／分以下:○

11～30個／分:△

30個以上／分:×

[0136] 20. PVP不溶分量の測定

モジュールに液体が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、次に、透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流した。最後に、血液側から透析液側へ膜を透過するように200mL/minの純水を通液し、洗浄処理を終了した。得られたモジュールより中空糸膜束を取り出し、フリーズドライしたものをおろ成分測定用サンプルとした。乾燥中空糸膜束モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとした。

本発明におけるポリビニルピロリドンの架橋による不溶化は、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性で判定される。すなわち、架橋後の膜10gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解した溶液を、遠心分離機によって1500rpm、10分間分離を行った後、上澄みを除去した。残った不溶物に、再度、100mlのジ

メチルホルムアミドを添加して、攪拌をおこなった後、同条件で遠心分離操作を行い、上澄みを除去した。再び、100mlのジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作を行った後、上澄みを除去した。残った固形物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求めた。

[0137] 21. 過酸化水素の溶出量

透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法に従って抽出液を得、該抽出液中の過酸化水素を比色法により定量した。定量は、中空糸膜を長手方向に2. 7cmずつ10個に等分し、各々の部位について行った。

乾燥中空糸膜の場合は、中空糸膜束1gに純水100mlを加え、70°Cで1時間抽出した。得られた抽出液2. 6mlに、塩化アンモニウム緩衝液(pH8. 6)0. 2mlとモル比で当量混合した $TiCl_4$ の塩化水素溶液と4-(2-ピリジルアゾ)レゾルシノールのNa塩水溶液との混合液を0. 4mMに調製した発色試薬0. 2mlを加え、50°Cで5分間加温後、室温に冷却し508nmの吸光度を測定した。標品を用いて同様に測定して求めた検量線によって、過酸化水素の溶出量を定量した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500ml/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200ml/minで通液した。その後、血液側から透析液側へ200ml/minで濾過を施しながら3分間通液した後に、フリーズドライをして乾燥膜を得た。該乾燥膜を用いて上記定量を行った。

[0138] 22. ポリビニルピロリドン(PVP)の溶出量

上記方法で抽出した抽出液2. 5mlに、0. 2molのクエン酸水溶液1. 25ml、0. 006規定のヨウ素水溶液0. 5mlを加えてよく混合し、室温で10分間放置した後に、470nmでの吸光度を測定した。定量は、標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い求めた検量線によって行った。

[0139] 23. アルブミン漏出量

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37°Cの牛血液を用いた。牛血漿で希釈し、ヘマトクリットを30%に調製した。該血液を、血液浄化器へ200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過した。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とした。溶血を防止する目的で、血液浄化器は予め生理食塩水で十分に置換しておいた。循環

開始から5分後に、所定のろ過流量を得ていることを確認し、開始15分後から15分おきに、ろ液を約1ccずつサンプリングした。また、開始後15分、60分、120分時に、血液浄化器入り口側と出口側の血液をサンプリングし、遠心分離により血漿を得て、これを試験液とした。採取したサンプルを、A/G B-テストワコー(和光純薬工業社製)を用いて、ブロムクレゾールグリーン(BCG法)により、ろ液及び血液・血漿中のアルブミン濃度を算出した。その濃度を基に、アルブミンの篩係数を次式により求めた。

$$SCalb = 2 * Cf / (Ci + Co)$$

ここでCfはろ液中のアルブミン濃度、Ciは血液浄化器入り口での血液・血漿中のアルブミン濃度、Coは血液浄化器出口での血液・血漿中のアルブミン濃度をそれぞれ示す。この式に15分及び120分時のデータを代入することにより、15分及び120分時のアルブミンの篩係数を得た。

また、3L除水換算のアルブミンリーク量は、次のように求めた。すなわち、30分、45分、60分、75分、90分、105分、120分時にサンプリングし、同様にA/G B-テストワコーのBCG法により、ろ液中のアルブミン濃度を算出した。これらのデータを用い、縦軸にアルブミンリーク(TAL[mg/dL])、横軸にln(時間[min])(lnT)をとり、表計算ソフト(例えば、マイクロソフト社製EXCEL-XP)を用いて一次近似によりフィッティングカーブを描き、その関係式、 $TAL = a \times \ln T + b$ における定数aおよびbを求めた(相関係数は0.95以上が好ましく、0.97以上がさらに好ましく、0.99以上がより好ましい)。この式、 $TAL = a \times \ln T + b$ を用いて、T=0からT=240まで積分し、これを240[min]で除することにより、平均のアルブミンリーク濃度[mg/dL]を算出した。求めた平均のアルブミンリーク濃度に30dLを乗ずることにより、本発明における3L除水換算でのアルブミンリーク量を得ることができた。

[0140] 本発明における選択透過性分離膜の含水率は、以下の式により計算した。

$$\text{含水率(質量\%)} = 100 \times (W_w - W_d) / W_d$$

ここで、Wwは選択透過性分離膜の重量(g)、Wdは120°Cの乾熱オーブンで2時間乾燥後(絶乾後)の選択透過性分離膜の重量(g)である。ここで、Wwを1~2gの範囲内とすることで、2時間後に絶乾状態(これ以上重量変化がない状態)にすることができます。

[0141] (実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)3質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)27質量%を2軸のスクリュータイプの混練機で混練した。得られた混練物を、DMAc47.5質量%および水4.5質量%を仕込んだ攪拌式の溶解タンクへ投入し、3時間攪拌して溶解した。混練および溶解は、溶液温度が30°C以上に上がらないよう冷却しながら実施した。次いで、真空ポンプを用いて溶解タンク内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように、直ぐに溶解タンクを密閉し、15分間放置した。この操作を3回繰り返して、製膜溶液の脱泡を行った。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は16.7質量%、ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は100ppmであった。原料供給系の供給タンクや前記の溶解タンク内は、窒素ガスで置換した。このときの溶解タンク内の酸素濃度は0.06%であった。また、溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数は、それぞれ1.1および120であった。得られた製膜溶液を15μm、10μmの2段の焼結フィルターに順に通した。その後、70°Cに加温したチューブインオリフィスノズルから吐出量2.3cc/minで吐出し、同時に内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した25°Cの46質量%DMAc水溶液を吐出した。吐出物を、紡糸管により外気と遮断された700mmの乾式部(エアギャップ部)を通過させた後、70°Cの20質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま縦に捲き上げた。ノズルスリット幅は平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03であった。このときのノズル内の圧力損失は $2.9 \times 10^8 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ であり、製膜溶液流路での剪断応力は $1.5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ 、流路通過時間は $1.3 \times 10^{-3} \text{ sec}$ と計算された。ドラフト比は1.3であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては、表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては、表面が梨地処理されたものを使用した。

[0142] 該中空糸膜約10,000本の束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30°Cの40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄した。洗浄処理後の中空糸膜束をRO水で軽く濯いで、イソプロパノールを水に置換した後、遠心脱液器

で600rpm×5min間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を乾燥装置内の回転テーブル上に12本×2段にセットし、以下の条件で乾燥処理を行った。7kPaの減圧下、1. 5kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に、減圧度を1. 5kPaに下げて3分間維持した。つづいて減圧度を7kPaに戻すと同時に、マイクロ波を照射し0. 5kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し、減圧度を下げ0. 7kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻し、0. 2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い、中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0. 5kPaに下げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い、乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65°Cであった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は310質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は38質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は14質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は2. 3質量%であった。得られた中空糸膜の内径は198μm、膜厚は27μm、スキン層厚みは0. 9μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示した。

[0143] 得られた中空糸膜を長手方向に2. 7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は、全部位において低レベルで安定していた。定量値を表2に示した。

[0144] 上記方法で調製した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入した。両端部をウレタン樹脂で固定するとともに、樹脂端部を切断して中空糸膜中空部を開口させ、流入口を有するキャップを装着して、中空糸膜の有効長115mm、膜面積1. 0m²の中空糸膜ミニモジュールを作製した。このモジュールを、無酸素環境下でγ線を25KGy照射して、滅菌を行った。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

[0145] 得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、α1マイクログロブリンのクリアランス、α1マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、γ線滅菌後の中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロリドン溶出量は5ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmと良好であった。

[0146] また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり、血液浄化器として実用性の高いものであった。これらの評価結果を表1に示した。

[0147] (比較例1)

実施例1の方法において、製膜溶液の組成をポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)0.5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)77.0質量%、RO水4.5質量%に、内液の温度を50°Cに、また凝固液をRO水に変更する以外は、実施例1と同様にして比較例1の中空糸膜およびモジュールを得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は2.8質量%、ノズル吐出時の製膜溶液温度と内部液の温度差は20°Cであった。これらの特性を表1および表2に示す。

[0148] 本比較例で得られた中空糸膜は、中空糸膜の内表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が低すぎ、かつスキン層厚みが厚いため、蛋白質の選択透過性が劣っていた。また内表面のポリビニルピロリドンの含有量が低すぎるために、残血性が劣っていた。さらに、中空糸膜の内表面および外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が低いため、プライミング性が良くなかった。従って、本比較例で得られた中空糸膜は、血液浄化器用としては実用性の低いものであった。

[0149] (比較例2)

実施例1の方法において、製膜溶液の組成をポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)10.0質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)67.5質量%、RO水4.5質量%に、内部液の濃度を65質量%、液温を45°Cに変更する以外は、実施例1と同様にして比較例1の中空糸膜およびモジュールを得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は55.5質量%であった。これらの特性を表1および表2に示す。

[0150] 本比較例で得られた中空糸膜は、中空糸膜の内表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が高く、細孔径が大きいので、蛋白質の選択透過性に劣るものであった。ま

た、ポリビニルピロリドンの溶出量が高かった。なお、蛋白質の選択性が低いことに関しては、内表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が高いこと以外にも、内表面の平均孔径や孔径分布等、蛋白質の透過性に影響を及ぼす他の要因も実施例1の中空糸膜とは異なっており、このことも影響を及ぼしているものと推察される。また、中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が高いので、中空糸膜同士の固着が発生した。また、エンドトキシンの透過が見られた。

[0151] このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、エアリークテストを行った結果、モジュール接着部より気泡が発生するものがみられた。中空糸膜同士の固着に起因する接着不良を起こしたものと思われる。従って、本比較例で得られた中空糸膜は、血液浄化器用として実用性の低いものであった。

[0152] (比較例3)

比較例2の方法において、50vol%イソプロパノール水溶液での洗浄回数を6回に変更する以外は、比較例2と同様にして比較例3の中空糸膜およびモジュールを得た。得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。

[0153] 本比較例で得られた中空糸膜は、洗浄の強化により、外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が低下して疎水性が強くなっている。従って、比較例2で得られた中空糸膜の課題の一つであったエンドトキシンが透過する課題は解決されるが、プライミング性が悪化する。また、内表面の状態は変わらないので、内表面特性に起因する実施例2の選択透過性分離膜の有していた比較例2の課題は改善されなかった。

[0154] (比較例4)

実施例1と同様の方法で、ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)5.0質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)75.0質量%、RO水2.0質量%よりなる製膜溶液を得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は27.7質量%であった。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものを用いた。製膜溶液を15μm、10μmの2段の焼結フィルターに順に通した。その後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した25℃の46質量%DMAc水溶液を用い

て紡糸速度50m／分で吐出し、紡糸管により外気と遮断された700mmの乾式部(エアギャップ部)を通過させた。その後、35°Cの20wt%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1. 03、ドラフト比は1. 15であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、巻き上げた。

[0155] 該中空糸膜約10, 000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、洗浄を行うことなく、オープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥機へ導入し、以下の条件で乾燥した。7KPaの減圧下、1. 5kWの出力で30分、0. 5kWの出力で10分間、さらに0. 2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い、含水率が2. 9質量%になるまで乾燥した。この際の中空糸膜表面の最高到達温度は65°Cであった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は200 μ m、膜厚は35 μ mであった。スキン層厚みは1. 7 μ mであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示す。

[0156] 得られた中空糸膜を長手方向に2. 7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。しかし、本比較例で得られた中空糸膜は、乾燥後の中空糸膜束には固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず、血液浄化器を組み立てることが出来ないものが多発した。

[0157] (比較例5)

比較例1の方法において、製膜溶液の濾過に用いるフィルターをフィルター精度が30 μ m1段の焼結フィルターに変更し、チューブインオリフィスノズルをノズルスリット幅が平均60 μ m、最大65 μ m、最小55 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比が1. 18のものに変更し、さらにドラフト比を0. 95に変更する以外は、比較例1と同様の方

法で、中空糸膜およびモジュールを得た。

得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。本比較例で得られた中空糸膜およびモジュールは、比較例1で得られた製品と同様の課題を有していた。更に、中空糸膜の偏肉度や相分離の均一性が低下したため、バースト圧が低く、牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、5本に血球リークがみられた。このため、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用として実用性の低いものであった。

[0158] (比較例6)

比較例1の方法において、以下のごとく変更する以外は、比較例1と同様の方法で中空糸膜およびモジュールを得た。

- (1) 製膜溶液に用いるポリビニルピロリドンとして、過酸化水素含有量が500ppmの製品を用いた。
- (2) 製膜溶液の調製時に混練を行わず、攪拌機付きの溶解槽に、各原料を直接、一括して添加し、液温70°Cで溶解を行った。
- (3) チューブインオリフィスノズルとして、ノズルスリット幅が平均80 μ m、最大81 μ m、最小79 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比が1. 03、および製膜溶液流路のL/Dが2. 5のノズルを用いた。
- (4) ドラフト比を1. 00とした。
- (5) 湿潤状態の中空糸膜の乾燥を、含水率が0. 2質量%になるまで行った。

得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。

[0159] 本比較例で得られた中空糸膜およびモジュールは、比較例1で得られた製品と同様の課題に加えて過酸化水素溶出量が多かつた。

本比較例で得られた中空糸膜について過酸化水素の測定に用いた乾燥状態のサンプルを、湿度50%RHに調湿されたドライボックス中(雰囲気は空気)に室温で3ヶ月間保存した後、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出を行い、UV(220–350nm)吸光度を測定した。保存スタート時のUV(220–350nm)吸光度は、全部位において承認基準の0. 1未満であったものが、保存後は、いずれの部位も承認基準の0. 1を超えており、保存安定性に劣っていた。なお、過酸化水素溶

出量の低い実施例1～3および比較例1～5の中空糸膜は、同様の保存を行っても、UV(220～350nm)吸光度は殆ど変化せず、0.06以下が維持されていた。すなわち、本比較例で得られた中空糸膜は、中空糸膜中に過酸化水素が多く含まれ、該過酸化水素によってポリビニルピロリドンの劣化が引き起こされる結果、経時後のUV(220～350nm)吸光度が増大したものと推察される。従って、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用として実用性の低いものであった。

[0160] (実施例2)

実施例1と同様の方法で、ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)2.5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)74.5質量%、RO水5.0質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は13.8質量%であった。原料ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は100ppmであった。得られた製膜溶液を15μm、10μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、70°Cに加温したチューブインオリフィスノズルから製膜原液吐出量2.1cc/minで吐出した。同時に、内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した30°Cの50質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された750mmのエアギャップ部を通過後、65°Cの25質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま縫に巻き上げた。ノズルスリット幅は平均60μm、最大61μm、最小59μmであり、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03であった。ドラフト比は1.3であった。ノズル内での製膜溶液の圧力損失は 2.15×10^8 Pa·sであり、剪断応力は 1.1×10^6 s⁻¹、流路通過時間は 1.2×10^{-3} secであった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させて溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、巻き上げた。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては表面が梨地処理されたものを使用した。

[0161] 該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた。その後、30°Cの30vol%エタノール水溶液で30分×3回浸漬洗浄し、洗浄処理後の中空糸膜束をRO水で軽く濯いでエタノールを水に置換した。その後

、遠心脱液器で600rpm×5min間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を、長手方向に流路のとられた通風乾燥機を用いて、65°C、風量0.3L/secで3時間乾燥した後、35°C、風量0.05L/secで20時間乾燥させた。乾燥開始から乾燥終了までの間、最初の3時間は20分おきに、後の20時間は1時間おきに、通風の向きを180度反転させて乾燥を実施した。乾燥前の中空糸膜束の含水率は290質量%、乾燥3時間後の中空糸膜束の含水率は67質量%、乾燥終了後の中空糸膜束の含水率は2.4質量%であった。このとき通風媒体としては窒素ガスを用いた。得られた中空糸膜の内径は200μm、膜厚は29μmであった。 Skinner層厚みは0.7μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示す。

[0162] 得られた中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は、全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。

[0163] 上記方法で調整した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入し、両端部をウレタン樹脂で固定するとともに切断開口させ、流入口を有するキャップを装着して、中空糸膜の有効長115mm、膜面積1.0m²の中空糸膜モジュールを作製した。このモジュールに、無酸素環境下でγ線を25KGy照射することにより、滅菌を行った。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

[0164] 得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、α1マイクログロブリンのクリアランス、α1マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、γ線滅菌後の中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロリドン溶出量は5ppm、過酸化水素溶出量は3ppmと良好であった。

[0165] また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり、血液浄化器として实用性の高いものであった。これらの評価結果を表1に示した。

[0166] (実施例3)

実施例1と同様の方法で、ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18.5質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-60)3.0質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc

) 74. 5質量%、RO水4. 0質量%よりなる製膜溶液を得た。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は16. 2質量%、原料ポリビニルピロリドン中の過酸化水素含有量は150ppmのものを用いた。得られた製膜溶液を15 μ m、10 μ mの2段の焼結フィルターに順に通した後、50°Cに加温したチューブインオリフィスノズルから吐出量2. 4cc/minで吐出した。同時に、内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した15°Cの35質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された650mmのエアギャップ部を通過後、60°Cの15質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま縫に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ m、最大61 μ m、最小59 μ mであり、スリット幅の最大値、最小値の比は1. 03であった。ノズル内での製膜溶液の圧力損失は $2. 3 \times 10^8$ Pa・s、剪断応力は $1. 2 \times 10^6$ s⁻¹、流路通過時間は $1. 5 \times 10^{-3}$ secであった。ドラフト比は1. 3であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては表面が梨地処理されたものを使用した。

[0167] 該中空糸膜約10, 000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた。その後、30°Cの40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、洗浄処理後の中空糸膜束をRO水で軽く濯いでイソプロパノールを水に置換した。その後、遠心脱液器で600rpm×5min間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を、均一加熱ができるように装置内にマイクロ波反射板を設置した乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、以下の条件で乾燥した。7kPaの減圧下、12kWの出力でマイクロ波を照射し15分間加熱処理を行った。つづいてマイクロ波照射を停止するとともに減圧度を1kPaに下げ、3分間維持することにより水分を蒸発させた。次に減圧度を7kPaに戻すとともにマイクロ波を照射し、出力3. 5kWにて7分間加熱処理を行った。加熱後、マイクロ波照射を停止し、減圧度を0. 7kPaに下げて、3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻してマイクロ波照射を再開し、出力を2. 5kWにて6分間再加熱した後、マイクロ波照射を停止し、減圧度を0. 5kPaに下げて、7分間乾燥処理を行った。さらに、該中空糸膜束を、通風乾燥器において、35°Cにて3時間、含水率均一化処理を行った。マイクロ波乾燥前の中空糸膜束の含水率は306

質量%、1段目終了後の含水率は33質量%、2段目終了後の含水率は16質量%、3段目終了後の含水率は6質量%、通風乾燥終了後の含水率は1.7質量%であった。乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度は54°Cであった。得られた中空糸膜の内径は197 μm、膜厚は30 μmであった。スキン層厚みは0.7 μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示す。

[0168] 得られた中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。

[0169] 上記方法で調整した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入し、両端部をウレタン樹脂で固定するとともに切断開口させ、流入口を有するキャップを装着して、中空糸膜の有効長115mm、膜面積1.0m²の中空糸膜ミニモジュールを作製した。

このモジュールに、無酸素環境下でγ線を25KGy照射することにより、滅菌を行った。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

[0170] 得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、α1マイクログロブリンのクリアランス、α1マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、γ線滅菌後の中空糸膜中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロリドン溶出量は4ppm、過酸化水素溶出量は2ppmと良好であった。

[0171] また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり、血液浄化器として実用性の高いものであった。これらの評価結果を表1に示した。

[0172] [表1]

表1

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
アルブミン漏出量(%)	0. 05	0. 07	0. 06	0. 006	0. 17	0. 11	—	0. 006	0. 004
アルブミン漏出量2時間後(%)	0. 01	0. 02	0. 02	0. 003	0. 09	0. 07	—	0. 003	0. 003
[B]/[A]	0. 20	0. 29	0. 33	0. 50	0. 53	0. 64	—	0. 50	0. 75
アルブミン漏出量(g/3L)	1. 9	2. 3	2. 0	0. 3	5. 8	4. 2	—	0. 3	0. 2
α 1MGクリアランス(mL/min(1m ²))	1.9	2.7	2.4	8	3.5	2.8	—	9	4
α 1MG吸着量(mg/m ²)	8	16	6	2.5	1	1	—	2.8	4.3
透水率(mL/m ² /hr/mmHg)	3.40	3.75	3.58	4.70	2.80	2.66	—	5.30	4.93
バースト圧(MPa)	0. 8	0. 6	0. 9	0. 8	0. 5	0. 5	—	0. 2	0. 8
偏肉度(比)	0. 9	0. 9	0. 9	0. 9	0. 9	0. 9	0. 9	0. 4	0. 8
血液リーフ(本)	0	0	0	0	0	0	—	5	0
内表面最表層PVPの含有量[C](質量%)	3.0	2.3	3.3	1.7	4.5	4.3	3.0	1.8	1.5
内表面の表面近傍層PVPの含有量(質量%)	1.1	1.2	1.2	5	2.6	1.8	1.2	5	6
外表面の最表層PVPの含有量[D](質量%)	3.4	3.0	4.0	1.8	4.3	2.2	5.0	1.7	1.6
[D]/[C]	1. 13	1. 30	1. 21	1. 05	0. 96	0. 51	1. 67	0. 94	1. 07
外表面平均面積(μm ²)	0. 5	0. 6	0. 7	0. 3	0. 3	0. 3	0. 6	0. 3	0. 4
外表面開孔率(%)	2.5	2.5	2.8	2.0	2.8	2.7	2.5	2.0	2.6
膜厚(μm)	2.7	2.9	3.0	3.5	3.5	3.5	3.6	3.4	5.0
スキン層厚(μm)	0. 9	0. 7	0. 7	2. 7	3. 5	3. 5	0. 7	2. 5	2. 7
固着数(本)	0	0	0	0	1.5	3	2.5	0	0
PVP溶出量(ppm)	5	5	4	2	1.8	1.3	—	2	5
過酸化水素溶出量[最大値](ppm)	2	3	2	3	2	3	2	2	2.0
含水率(質量%)	2. 3	2. 4	1. 7	2. 3	2. 3	2. 3	2. 9	2. 2	0. 2
エンドトキシン透過	ND	ND	ND	有り	ND	—	ND	ND	ND
PVP架橋度	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋	非架橋
残血性	○	○	×	○	○	—	×	×	×
プライミング性	○	○	×	○	○	—	×	×	×

ND : not detectable

表2：過酸化水素の溶出量 (ppm)

測定部立	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
1	ND	1	ND	1	ND	2	2	2	1.5
2	2	ND	1	2	ND	2	1	1	2
3	1	2	2	2	1	1	1	2	1.0
4	1	1	ND	ND	ND	1	1	1	4
5	ND	ND	ND	1	2	ND	ND	ND	1.3
6	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	1.0
7	ND	ND	ND	2	1	ND	ND	ND	3
8	1	ND	1	ND	1	1	ND	1	1.0
9	1	2	ND	1	ND	2	2	ND	1.3
10	2	1	1	ND	1	2	1	1	1.0

ND : not detectable

産業上の利用可能性

[0174] 本発明の選択透過性分離膜は、分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れている。従って、慢性腎不全の治療に用いられる高透水性能を有する血液透析法による中空糸型血液浄化器用として好適である。また、本発明の製造方法によれば、上記特性の選択透過性分離膜を、経済的に、かつ安定して製造し得る。

請求の範囲

[1] 選択透過性分離膜であつて、
(a) 該選択透過性分離膜は、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンを含んでなり、
(b) 該選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g／dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml／分、濾過流量20ml／分で流したとき、
(i) 15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ
(ii) 2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満である、
ことを特徴とする選択透過性分離膜。

[2] 2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が15分後のアルブミンの篩い係数[A]より小さいことを特徴とする請求項1に記載の選択透過性分離膜。

[3] 15分後のアルブミンの篩い係数[A]と2時間後のアルブミンの篩い係数[B]の関係が下記式：

$$[B]/[A] = 0.1 \sim 0.4$$

を満足することを特徴とする請求項1または2に記載の選択透過性分離膜。

[4] α 1マイクログロブリンのクリアランスが15ml／min(1.0m²)以上であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

[5] α 1マイクログロブリンの吸着量が2.0～20mg／m²であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

[6] 選択透過性分離膜のスキン層厚みが0.1～1.2μmであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

[7] 選択透過性分離膜の膜厚が25～45μmであることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

[8] ポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

[9] 選択透過性分離膜の血液接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が20～40質量%であることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の選択

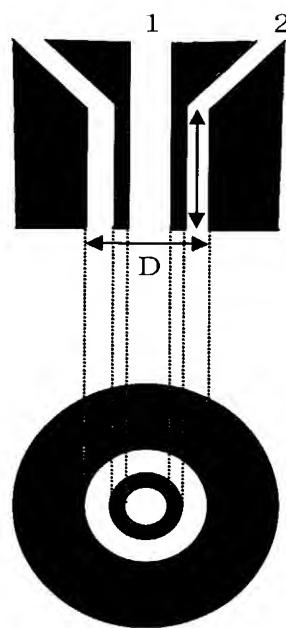
透過性分離膜。

- [10] 選択透過性分離膜の血液接触側の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの含有量が5～20質量%であることを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [11] 選択透過性分離膜の血液非接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量が25～50質量%であり、かつ
(血液非接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量:[D])/(血液接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの含有量:[C])が1.1倍以上、であることを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [12] 選択透過性分離膜における血液非接触側の表面の開孔率が20～35%であることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [13] 選択透過性分離膜が中空糸膜であることを特徴とする請求項1～12のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [14] 中空糸膜のバースト圧が0.5MPa以上であることを特徴とする請求項1～13のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [15] 中空糸膜の偏肉度が0.6以上であることを特徴とする請求項1～14のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [16] 中空糸膜を長手方向に10分割し、各々より抽出した抽出液について測定した過酸化水素の溶出量が全て5ppm以下であることを特徴とする請求項1～15のいずれかに記載の選択透過性分離膜。
- [17] 製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを経て凝固浴で凝固させるに際し、
製膜溶液はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤を含んで成り、
ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は10～18質量%であり
、
内部液はアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、
該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60°C低くし、かつその液温が0～40°Cである条件で吐出する、

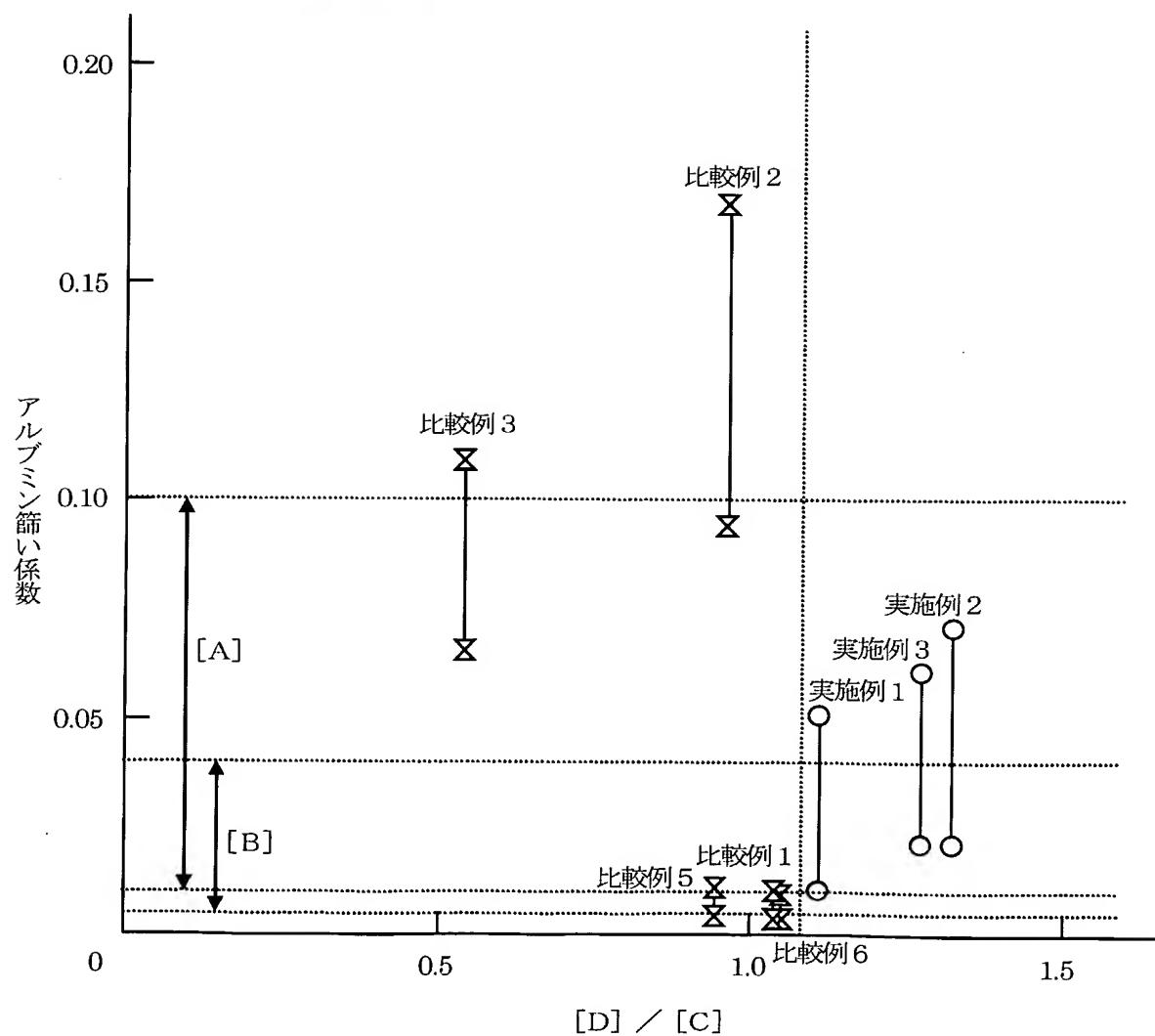
ことを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法。

- [18] チューブインオリフィス型ノズルが内部液熱媒循環型ブロックであることを特徴とする請求項17に記載の選択透過性分離膜の製造方法。
- [19] チューブインオリフィス型ノズルのノズルスリット幅の最大値と最小値との比が1.00～1.11であるノズルを用いることを特徴とする請求項17または18に記載の選択透過性分離膜の製造方法。
- [20] 製膜溶液を濾過精度が $25 \mu\text{m}$ 以下のフィルターで濾過することを特徴とする請求項17～19のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。
- [21] 過酸化水素含有量が300ppm以下のポリビニルピロリドンを原料として用いることを特徴とする請求項17～20のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

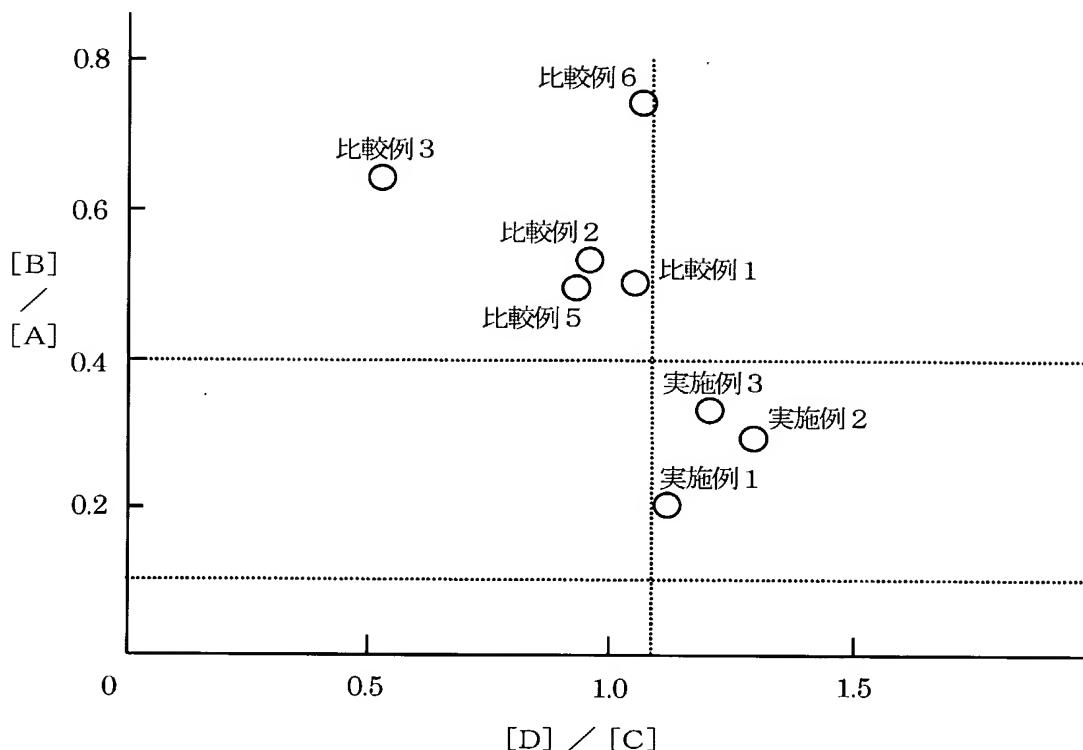
[図1]



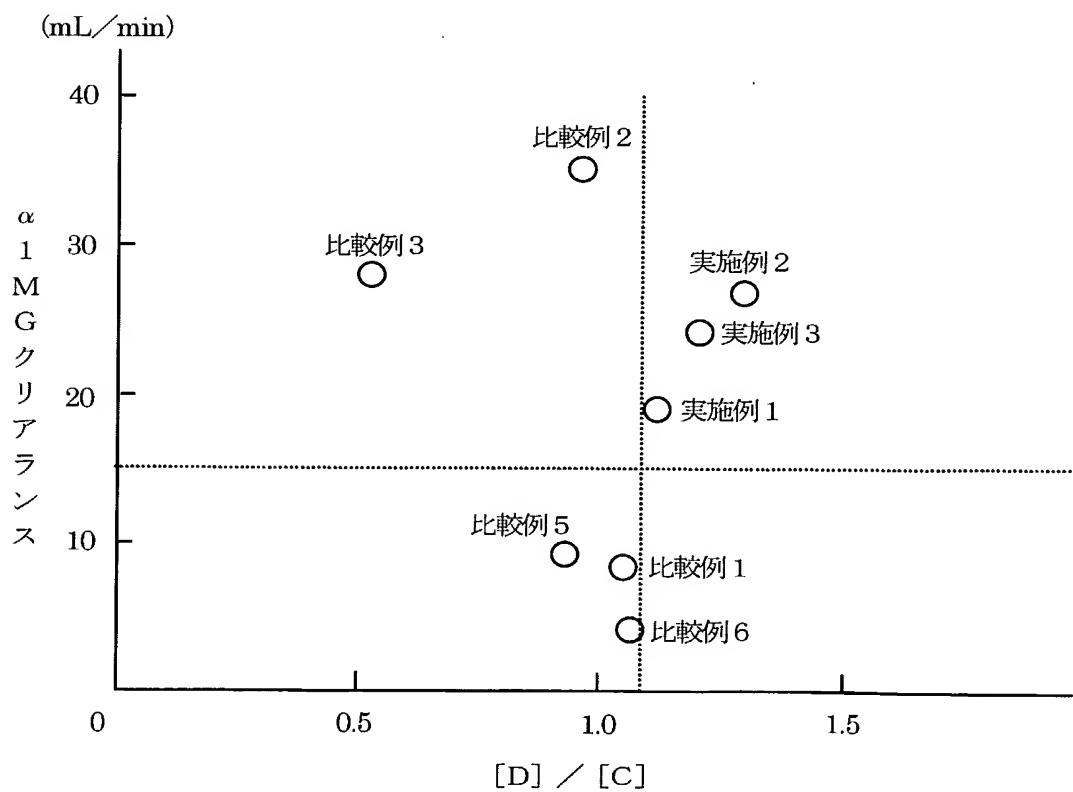
[図2]



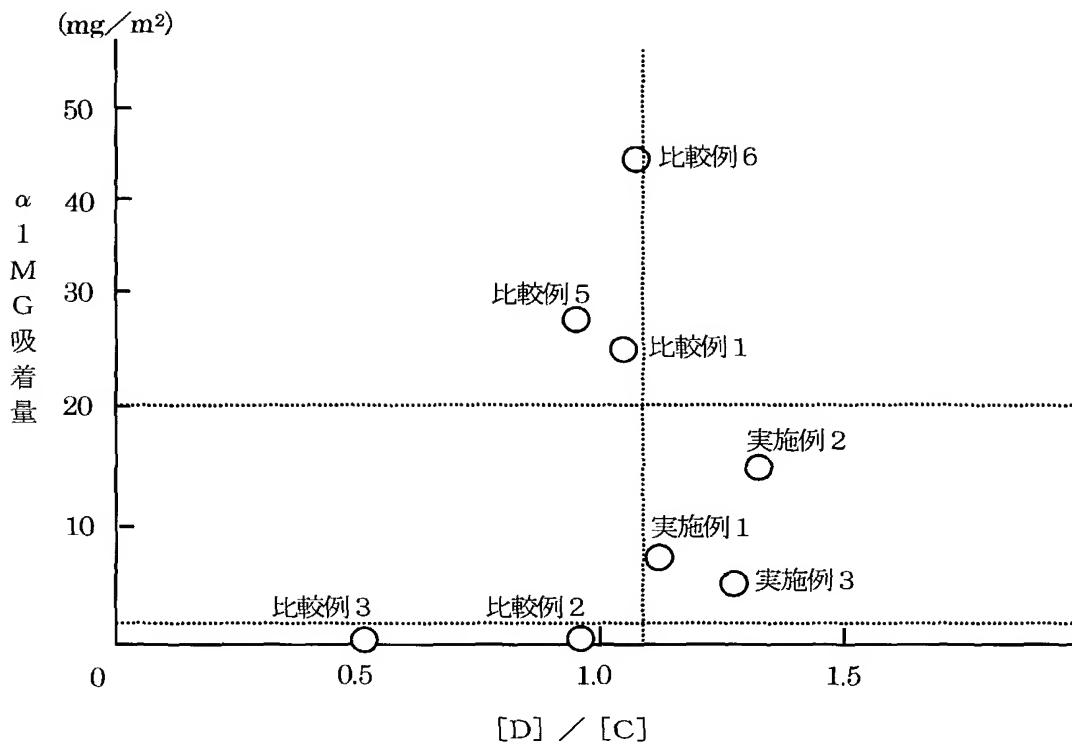
[図3]



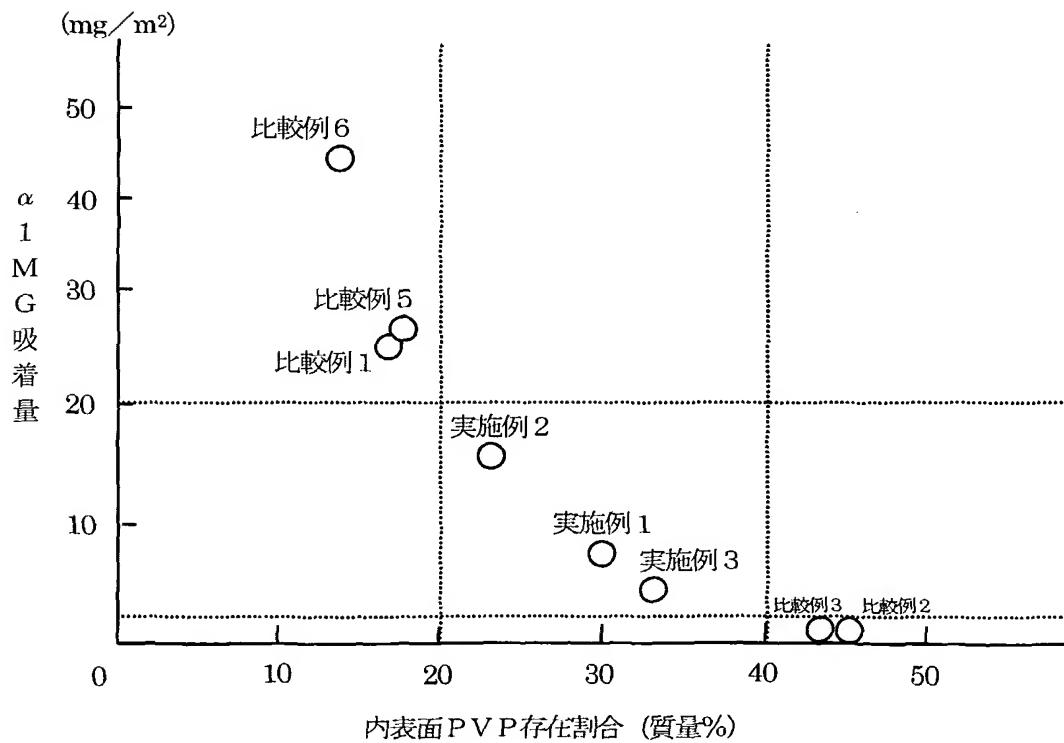
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2005/004980
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ B01D71/44, A61M1/16, B01D61/14, 69/08, 69/12, 71/68, D01F6/76
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ B01D71/44, A61M1/16, B01D61/14, 69/08, 69/12, 71/68, D01F6/76
--

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPIL (QWEB)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-254222 A (Terumo Corp.), 19 September, 2000 (19.09.00), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 2000-210544 A (Toray Industries, Inc.), 02 August, 2000 (02.08.00), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 2000-157852 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 13 June, 2000 (13.06.00), Claims (Family: none)	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search 06 June, 2005 (06.06.05)	Date of mailing of the international search report 21 June, 2005 (21.06.05)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Faxsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004980

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-309355 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), Claims & WO 1998/052683 A1 & EP 0997182 A1 & US 6432309 B1	1-21
A	JP 11-169690 A (Nikkiso Co., Ltd.), 29 June, 1999 (29.06.99), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 10-180058 A (Toyobo Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 07-289866 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 07 November, 1995 (07.11.95), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 06-296686 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 25 October, 1994 (25.10.94), Claims (Family: none)	1-21
A	JP 06-165926 A (Kuraray Co., Ltd.), 14 June, 1994 (14.06.94), Claims & EP 0568045 A1 & US 5340480 A	1-21
P,X	JP 3551971 B1 (Toyobo Co., Ltd.), 11 August, 2004 (11.08.04), Claims; examples	1-5,7,9-16
A	Same as the above	6,8,17-21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ B01D71/44, A61M1/16, B01D61/14, 69/08, 69/12, 71/68, D01F6/76

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ B01D71/44, A61M1/16, B01D61/14, 69/08, 69/12, 71/68, D01F6/76

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPIL (QWEB)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 2000-254222 A (テルモ株式会社) 2000. 09. 19, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	J P 2000-210544 A (東レ株式会社) 2000. 08. 02, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	J P 2000-157852 A (旭メディカル株式会社) 2000. 06. 13, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.06.2005

国際調査報告の発送日

21.06.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

齊藤 光子

4D

3030

電話番号

03-3581-1101 内線 3421

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-309355 A (旭メディカル株式会社) 1999. 11. 09, 特許請求の範囲 &WO 1998/052683 A1 & EP 0997182 A1 &US 6432309 B1	1-21
A	JP 11-169690 A (日機装株式会社) 1999. 06. 29, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 10-180058 A (東洋紡績株式会社) 1998. 07. 07, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 07-289866 A (旭メディカル株式会社) 1995. 11. 07, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 06-296686 A (旭化成工業株式会社) 1994. 10. 25, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 06-165926 A (株式会社クラレ) 1994. 06. 14, 特許請求の範囲 &EP 0568045 A1 & US 5340480 A	1-21
P, X	JP 3551971 B1 (東洋紡績株式会社) 2004. 08. 11, 特許請求の範囲, 実施例	1-5, 7, 9-16
A	同上	6, 8, 17 -21